

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Papel del farmacéutico en respuesta a las necesidades
socio-sanitarias de los pacientes con intolerancia hereditaria a
la fructosa**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elsa Izquierdo García

Directores

Irene Iglesias Peinado
José Manuel Moreno Villares
Ismael Escobar Rodríguez

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN RESPUESTA A LAS
NECESIDADES SOCIOSANITARIAS DE LOS PACIENTES CON
INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADO POR

ELSA IZQUIERDO GARCÍA

Directores:

Dra. Irene Iglesias Peinado

Dr. José Manuel Moreno Villares

Dr. Ismael Escobar Rodríguez

MADRID, 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. ELSA IZQUIERDO GARCÍA,
estudiante en el Programa de Doctorado DOCTORADO EN FARMACIA,
de la Facultad de Farmacía de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN RESPUESTA A LAS NECESIDADES SOCIOSANITARIAS
DE LOS PACIENTES CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

y dirigida por: IRENE IGLESIAS PEINADO
JOSÉ MANUEL MORENO VILLARES
ISMAEL ESCOBAR RODRÍGUEZ

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a ____ de _____ de 20__

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

Dra. Irene Iglesias Peinado, Profesora Titular del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Dr. José Manuel Moreno Villares, Codirector del Departamento de Pediatría de la Clínica Universidad de Navarra de Madrid

Dr. Ismael Escobar Rodríguez, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid

CERTIFICAN

Que el presente trabajo titulado **“Papel del farmacéutico en respuesta a las necesidades sociosanitarias de los pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa”** llevado a cabo por la Licenciada en Farmacia **Dña. Elsa Izquierdo García** ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Creemos que el mencionado trabajo reúne las características necesarias para ser defendido ante un tribunal para la obtención del grado de Doctor.

Y para que conste donde proceda, firmamos el presente certificado en Madrid a 1 de junio de 2019.

Dra. Dña. Irene Iglesias Peinado

Dr. D. José Manuel Moreno Villares

Dr. D. Ismael Escobar Rodríguez

Agradecimientos

Agradecer a mis directores de tesis, la Dra. Irene Iglesias, el Dr. José Manuel Moreno Villares y el Dr. Ismael Escobar Rodríguez su apoyo y confianza para poder llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Infanta Leonor por todos los consejos recibidos, y el apoyo tanto en los momentos buenos como en los malos.

A mis amigos, que en más de una ocasión han tenido que escuchar largas charlas sobre “mi tema”, aún sin entenderlo.

A todos las personas que han participado en el estudio, en especial a todos aquellos que han colaborado y colaboran en la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF). Sois el pilar de la asociación y el motivo por el que merece la pena implicarse en estos proyectos y en el día a día de la misma.

A la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) por ser un referente en el movimiento asociativo, sin vosotros estas enfermedades seguirían siendo invisibles.

A mis padres, porque siempre habéis creído en mí y me habéis animado a conseguir cualquier cosa que me proponga. A mi hermana por estar siempre a mi lado, aunque no siempre me comprendas.

A Abel, por tu amor incondicional. Sin ti no hubiera podido llegar a ser ni la mitad de lo que soy, no tengo palabras para agradecerte todo lo que haces por mí.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	11
RESUMEN	13
ABSTRACT	17
1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. ENFERMEDADES RARAS O DE BAJA PREVALENCIA	23
1.2. NECESIDADES SOCIO SANITARIAS EN ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA	25
1.3. PAPEL DEL FARMACEUTICO EN LAS ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA	28
1.4. INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA	28
1.4.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA.....	28
1.4.2. ALTERACIONES METABÓLICAS	30
1.4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	33
1.4.4. DIAGNÓSTICO.....	34
1.4.5. TRATAMIENTO.....	35
1.4.6. EPIDEMIOLOGIA	35
1.4.7. NECESIDADES SOCIO SANITARIAS EN LA IHF Y PAPEL DEL FARMACEÚTICO	36
1.4.8. MOVIMIENTO ASOCIATIVO EN LA IHF	39
2. HIPÓTESIS.....	43
3. OBJETIVOS	43
4. MATERIAL Y MÉTODOS	47
4.1. ENCUESTA DE VALORACIÓN DE NECESIDADES SOCIO SANITARIAS EN PACIENTES IHF EN ESPAÑA (ENSIHFE)	47
4.1.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA	56
4.1.2. SELECCIÓN DE PACIENTES	56
4.1.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	57
4.2. CONSULTAS A TRAVÉS DE LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES (AAIHF).....	58
4.3. PROYECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS	59
4.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	60
4.5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	62
5. RESULTADOS	67
5.1. RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE EVALUACIÓN DE NECESIDADES. ESTUDIO ENSIHF 67	
5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	67
5.1.2. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS	67

5.1.3. PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO	70
5.1.4. PREGUNTAS RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS O MEDICAMENTOS	74
5.1.5. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN SANITARIA	77
5.1.6. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LOS GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.....	89
5.1.7. PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL USO DE RECURSOS	91
5.1.8. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA PERCEPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL	93
5.1.9. COMENTARIOS FINALES A LA ENCUESTA.....	105
5.2. COMPARATIVA CON EL ESTUDIO ENSERio.....	109
5.3. RESULTADOS DE LAS CONSULTAS A TRAVÉS DE LA AAIHF	115
5.4. PROYECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS	121
5.4.1. REVISIÓN DE LOS PRINCIPALES EXCIPIENTES.....	121
5.4.2. ELABORACIÓN DE MATERIAL INFORMATIVO PARA LA ASOCIACIÓN PARA LA ASOCIACIÓN AAIHF	129
6. DISCUSIÓN.....	133
6.1. NECESIDADES SOCIO SANITARIAS EN PACIENTES CON IHF	134
6.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS Y PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO.....	134
6.1.2. ATENCIÓN SANITARIA	139
6.1.3. GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD	141
6.1.4. USO DE RECURSOS: MOVIMIENTO ASOCIATIVO	142
6.1.5. PERCEPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL	143
6.2. CONSULTAS REALIZADAS A TRAVÉS DE LA ASOCIACIÓN	148
6.3. PERFIL DEL USO DE MEDICAMENTOS EN IHF.....	150
6.4. PAPEL DEL FARMACEÚTICO EN LA IHF Y PROYECTOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS.....	155
6.5. LIMITACIONES DE ESTUDIO.....	161
6.6. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	163
7. CONCLUSIONES	167
8. ANEXOS	171
9. BIBLIOGRAFÍA.....	233
ÍNDICE DE TABLAS	257
ÍNDICE DE FIGURAS	259
PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	261

ABREVIATURAS

- AAIHF:** Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa
- AMER:** Asociación Molinense de Enfermedades Raras
- AE:** Atención Especializada
- AF:** Atención Farmacéutica
- AP:** Atención Primaria
- CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud
- CDT:** Transferrina deficiente en carbohidratos (*Carbohydrate-Deficient Transferrin*)
- CE:** Comisión Europea
- CIBERER:** Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras
- CIMA:** Centro de información online de medicamentos de la AEMPS
- CISATER:** Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras
- CREER:** Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias
- CSUR:** Centro, Servicio o Unidad de referencia
- DE:** Desviación estándar
- DICE-APER:** Protocolo de Diagnóstico, Información, Coordinación y Epidemiología de Atención Primaria para Personas con Enfermedades Raras
- EMA:** Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency*)
- ENSE:** Encuesta Nacional de Salud de España
- ER:** Enfermedad rara o de baja prevalencia
- EURORDIS:** Organización Europea de enfermedades raras (*European Organisation for Rare Diseases*)
- EVA:** Escala Visual Analógica
- FEDER:** Federación Española de Enfermedades Raras
- IDR:** Ingesta Diaria Recomendada
- IHF:** Intolerancia Hereditaria a la Fructosa
- IIER:** Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
- INE:** Instituto Nacional de Estadística
- IS:** Índice de severidad
- IV:** Intravenosa
- IMSERSO:** Instituto de mayores y servicios sociales
- Md:** Mediana

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*Polymerase Chain Reaction*)

PEG: Polietilenglicol

PRM: Problemas Relacionados con Medicamentos

RIQ: Rango intercuartílico

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SemFYC: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

UE: Unión Europea

RESUMEN

Introducción:

La Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) es una enfermedad metabólica autosómica recesiva de baja prevalencia debida a una deficiencia en la actividad de la Aldolasa B, enzima encargada del metabolismo de la fructosa.

Objetivos:

Describir las necesidades sanitarias de los afectados y familiares con IHF relacionadas con el papel del farmacéutico y realizar acciones sobre medicamentos para facilitar la información para pacientes y profesionales sanitarios. Analizar sus necesidades y compararlas con las del Estudio sobre situación de Necesidades Sociosanitarias de las Personas con Enfermedades Raras (ER) en España (ENSERio).

Material y métodos:

Encuesta de evaluación de necesidades en IHF (ENSIHFE): estudio observacional prospectivo donde se difundió una encuesta anónima de evaluación de necesidades sociosanitarias, basada en el cuestionario del estudio ENSERio, a pacientes con IHF residentes en España (2016-2017). 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. Se realizó un muestreo no probabilístico con difusión a través de la Asociación de Afectados por IHF (AAIHF), otras asociaciones y médicos especialistas en enfermedades metabólicas.

Consultas a través de la AAIHF: análisis descriptivo de las consultas recogidas a través de la AAIHF (2012-2016): número de usuarios, consultas por usuario, persona que realiza la consulta, tipo de consulta y medio de contacto.

Resultados:

ENSIHFE [50 cuestionarios: 69,39% mujeres, mayores de 16 años (52%), 22,92 (15,04) años y nacionalidad española (98%)]. La mayoría indicaron tomar algún medicamento (68,89%) principalmente multivitamínicos, vitamina C, glucosa y/o ácido fólico [2,06 (0,85) de media], con mayor consumo en niños (83,33%) que en adultos (52,38%) ($p < 0,05$). El 80,64% no ha tenido dificultad en su acceso, aunque se manifestaron inquietudes sobre financiación y visados de inspección. Un 31,11% no tomaban ninguno.

La mayoría poseían diagnóstico (80%; 12% no confirmado aún), al igual que en el estudio ENSERio (96,76%). Todos los menores tenían diagnóstico, principalmente por análisis genético [segunda en frecuencia en adultos ($p < 0,001$) detrás de la sobrecarga de fructosa]. El 67,39% lo obtuvo antes de los 3 años desde los primeros síntomas existiendo una correlación positiva entre edad y diagnóstico más tardío ($\tau = 0,365$ y $p = 0,001$). El 72,34% no padecían secuelas ni poseían el certificado de discapacidad (64%), contrario a lo reflejado en el resto de ER donde el 81,23% lo posee.

El 80% había acudido a consultas en los dos últimos años aunque únicamente el 45% a centros de referencia públicos [principalmente niños ($p < 0,05$)], realizándose análisis biológicos/bioquímicos (92,86%), ecografías (80,95%) y otras pruebas de imagen (28,57%). El 80% no ha estado hospitalizado en los últimos 2 años debido a la IHF (64,28% en el estudio ENSERio).

El 48% estaba satisfecho con la atención sanitaria (51,46% en el estudio ENSERio), aunque la mayoría indicaron falta de conocimientos de los profesionales sanitarios sobre la enfermedad (72%). El 47,5% indicaron discriminación en el ámbito sanitario (43,21% en el estudio ENSERio). El asociacionismo es mayor en otras ER (74,81%) que en la IHF, donde el 56% pertenecían a la AAIHF, más frecuentemente en menores que en adultos ($p < 0,05$), aunque con alto grado de satisfacción (89,29%).

Las fuentes más fiables de información fueron el médico de atención especializada (69,39%) [menos frecuentemente en adultos ($p < 0,05$)] y la asociación de pacientes (59,18%); el farmacéutico únicamente en el 8,16%. El mayor conocimiento y formación de los profesionales sanitarios (98%), conocimiento sobre medicamentos aptos/no aptos (97,96%), mayor investigación sobre la enfermedad (96%) e información más clara y accesible sobre excipientes (95,92%), fueron medidas que la gran mayoría indicaban que mejorarían su situación actual. Una mejor atención sanitaria se consideró relevante más frecuentemente en adultos que en niños (61,54% versus 33,33%; $p < 0,05$).

El 54% no indicaron problemas en las dimensiones de calidad de vida, aunque algunos tuvieron problemas en actividades cotidianas, dolor y ansiedad. El ámbito de ocio y cultural es

un entorno frecuente de discriminación en IHF (77,5%), mayor que en otras ER donde es mayoritario el ámbito cotidiano debido a la mayor discapacidad (62,56%).

Se analizaron 529 consultas a la AAIHF de 189 usuarios [2,80 (5,48) preguntas/usuario] principalmente por correo electrónico (64%) y página web (24%). Fueron mayoritariamente familiares (64,08%) y afectados (22,12%), y las consultas sobre dieta (38,89%; incluyendo un 9,84% sobre edulcorantes), asociacionismo (16,67%) o medicamentos (13,17%) entre otras.

Tras evaluar las necesidades de formación e información sobre medicamentos se revisaron los principales excipientes y se detectaron excipientes que podrían contener o metabolizarse a fructosa sin alertar en ficha técnica ni prospecto. Además, se detectaron medicamentos donde se indicaba jarabe de glucosa cuando en realidad contenían jarabe de glucosa/fructosa o jarabe de maltitol. Se elaboraron dípticos informativos y realizaron acciones informativas sobre excipientes para profesionales sanitarios.

Conclusiones:

La mayoría de los afectados y familiares de IHF demandan mejorar los conocimientos y la formación de los profesionales sanitarios sobre la enfermedad y sobre medicamentos. Aunque no hay un tratamiento específico para la IHF la mayoría utilizan complementos vitamínicos (multivitamínicos, vitamina C y/o ácido fólico). Es necesario promover la revisión de las fichas técnicas de los medicamentos para evitar errores sobre excipientes como el detectado con el jarabe de glucosa (cuando el medicamento contenía jarabe de maltitol o glucosa-fructosa) y una mayor regulación sobre otros excipientes que se desconoce su composición y/o metabolismo.

Las necesidades sociosanitarias de los pacientes IHF, en algunos aspectos, no se ven representadas en otros estudios de ER, con un perfil menos discapacitante, pero indican problemas principalmente en el ámbito de ocio (restaurantes, comedores escolares, etc.)

La participación del farmacéutico en la atención a pacientes con enfermedades raras, el asesoramiento a las asociaciones de pacientes, su colaboración con las autoridades sanitarias en la revisión de la composición de excipientes y medicamentos constituye un punto claro de mejora en la atención a los pacientes afectados de IHF.

ABSTRACT

Introduction:

Hereditary Fructose Intolerance (HFI) is an autosomal recessive low prevalence metabolic disease due to an Aldolase B deficiency, an enzyme responsible for the fructose metabolism.

Objectives:

To describe the health needs of HFI patients and family members related to the role of pharmacist and to carry out actions related to medicines to facilitate information for patients and health professionals. To analyze the socio-health needs and to compare them with needs of the ENSERio study “Socio-health needs of people with Rare Diseases (RD) in Spain”.

Material and methods:

Socio-health needs survey in HFI patients (ENSIHFE): prospective observational study in which an anonymous survey of socio-health needs, based on the ENSERio study questionnaire, was conducted to HFI patients living in Spain (2016-2017). Questions about the improvement of the current situation, use of medicines, information sources and health-related quality of life surveys were also added. A non-probabilistic sampling was carried out with a distribution through the Spanish Association of HFI (AAIHF), other patients associations and metabolic diseases physicians.

AAIHF consultations: descriptive analysis of the AAIHF inquiries collected (2012-2016): number of users, consultations per user, person who makes the inquiry, consultation topic and means of contact.

Results:

ENSIHFE [50 questionnaires: 69.39% women, over 16 years (52%), 22.92 (15.04) years old and Spanish (98%)]. The majority indicated took medicines (68.89%) mainly multivitamin, vitamin C, glucose and/or folic acid [an average of 2.06 (0.85) drugs], more often in children (83.33%) than in adults (52.38%) ($p < 0.05$). The majority had no difficulty to its access (80.64%), although some of them showed some concerns about financing and inspection. 31.11% of them did not take any medicine.

Most were diagnosed (80%, 12% not yet confirmed), as in the ENSERio study (96.76%). All children were diagnosed, mainly by genetic analysis [second in frequency in adults ($p < 0.001$) followed by fructose overload]. The 67.39% obtained the diagnosis before 3 years from the first symptoms, with positive correlation between age and later diagnosis ($\tau = 0.365$ and $p = 0.001$). 72.34% did not suffer sequelae nor had the disability certificate (64%), contrary to others RD in which 81.23% had the disability certificate.

80% was attended in the consultation in the last couple of years, but only 45% were attended in reference public centers [mostly children ($p < 0.05$)]. They made biological/biochemical analyzes (92.86%), ultrasounds (80.95%) and other imaging tests (28.57%). 80% have not been hospitalized in the last 2 years due to the HFI (64.28% in the ENSERio study).

48% were satisfied with health care (51.46% in the ENSERio study), although the majority indicated lack of knowledge of health professionals about the disease (72%). 47.5% indicated discrimination in the health attention (43.21% in the ENSERio study). Associative movement is greater in other RD (74.81%) than in the HFI, in which 56% belonged to the AAIHF, more frequently in children than in adults ($p < 0.05$), although with a high degree of satisfaction (89.29%).

The most reliable sources of information were the specialized care physician (69.39%) [less frequently in adults ($p < 0.05$)] and the patients association (59.18%); the pharmacist only at 8.16%. Measures that the broad majority of them indicated that would improve their current situation were greater knowledge and training of health professionals (98%), information about medicines (97.96%), investigation on the disease (96%) and excipients information (95.92%). A better health care is considered more relevant in adults than in children (61.54% versus 33.33%, $p < 0.05$).

54% did not indicate any problem in any of dimensions of quality of life, although some patients had problems in daily activities, pain and anxiety. Recreational activities were frequent items of discrimination in HFI (77.5%), greater than other RD in which the daily environment is most common due to the greater disability (62.56%).

We analyzed 529 AAIHF queries of 189 users [2.80 (5.48) questions/user] mainly by email (64%) and website (24%). Mostly come from relatives (64.08%) and patients (22.12%), and the queries were about diet (38.89%, including 9.84% on sweeteners), associations (16.67%) or medicines (13.17%) among others.

After evaluating the training needs and drugs information, the main excipients were reviewed and excipients that could contain or metabolize to fructose were detected without being alerted in the technical sheet or package leaflet. In addition, we identified medicines with glucose syrup in which they really contain glucose/fructose syrup or maltitol syrup. Informative diptychs and actions about excipients were performed to inform healthcare professionals.

Conclusions:

Most of patients and HFI relatives claim to improve the health professionals knowledge about the disease and medicines. Although there is not specific treatment for HFI, most of them use vitamin supplements (multivitamins, vitamin C and/or folic acid). It is necessary to promote the revision of the technical specifications of the medicines to avoid mistakes related to excipients such as the glucose syrup (drug really contained maltitol syrup or glucose-fructose) and a greater regulation on excipients whose composition and/or metabolism are unknown.

The socio-health needs of HFI patients, in some aspects, are not represented in other studies of RD with a less disabling profile and less hospital admissions, but they indicate problems mainly in leisure (restaurants, school, etc.).

The pharmacist role in the care of patients with RD, the patient associations advice and their collaboration with the health authorities in the review of the composition of excipients and medicines is a clear point of improvement in the HFI patients care.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDADES RARAS O DE BAJA PREVALENCIA

Según la definición del Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea (UE) las “enfermedades raras” (ER) o “enfermedades de baja prevalencia” son aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10.000 habitantes $(1/2.000)^1$, aunque hay casos en los que dicha prevalencia es mucho menor $(1/100.000)^2$. Según datos de la UE se estima que existen entre cinco mil y ocho mil ER diferentes que afectan a un 6-8 % de la población en algún momento de su vida, por lo que la cifra total de afectados por alguna de ellas podría alcanzar a 27-36 millones de habitantes en la UE y 3-4 millones en España². Aunque son patologías muy heterogéneas con una alta variabilidad clínica, tienen unas necesidades comunes tanto sanitarias como sociales. En general, requieren un abordaje multidisciplinar ya que tienen un patrón crónico complejo, son mayoritariamente de carácter hereditario por lo que se inician en la edad pediátrica, con elevada morbi-mortalidad y alto grado de discapacidad (con alteraciones motoras, sensoriales y cognitivas) que en algunos casos reducen y empeoran la calidad de vida de los afectados; aunque en otros casos, un diagnóstico temprano y un tratamiento y/o adecuación a unas determinadas pautas permiten una calidad y esperanza de vida aceptable e incluso semejante al resto de la población^{2,3}.

Han pasado 20 años desde que la UE dictó unas líneas de actuación (1999-2003) sobre las ER donde se iniciaba el camino para la realización de proyectos dentro de los estados miembros encaminados a mejorar la calidad de vida de los afectados por alguna ER. Desde la UE se pretendía favorecer la coordinación de las medidas nacionales, la difusión de información y de experiencias, creación de redes, determinación de prioridades, selección de proyectos conjuntos en la UE así como la motivación y movilización de profesionales sanitarios, investigadores y personas afectadas directa o indirectamente por estas enfermedades¹.

Entre estas medidas el papel de los afectados y de las asociaciones de pacientes se consideraba fundamental resultando una pieza clave en el apoyo directo a familiares y afectados, siendo prioritario el favorecer acciones relacionadas con el fomento de su actividad, entre las que destacaban^{2,4}:

- Consultar a pacientes y representantes sobre medidas en el ámbito de las ER.
- Facilitar al paciente el acceso a información actualizada.

- Fomentar las actividades de las asociaciones (sensibilización, desarrollo de capacidades y formación, intercambio de información y buenas prácticas, creación de redes, inclusión de los pacientes muy aislados, etc.)

A su vez, se establecieron las bases para incentivar la investigación en medicamentos huérfanos (medicamentos destinados al diagnóstico, prevención o tratamiento de una ER que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica) con una serie de ventajas como la exclusividad comercial durante 10 años desde la autorización para una misma indicación terapéutica, procedimiento centralizado de autorización de comercialización para todos los países de la UE [a través de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)], tasas reducidas en la tramitación de las solicitudes de autorización o asistencia en el protocolo de desarrollo del medicamento y otros incentivos promovidos por la Comisión Europea (CE) y los estados miembros en relación a los medicamentos huérfanos y ER^{5,6}.

A día de hoy, ya se han puesto en marcha algunas medidas con alcance europeo: “Orphanet” (<http://www.orpha.net/>) como medio de difusión e información sobre las ER (epidemiología, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, genética, centros expertos, asociaciones de pacientes, medicamentos huérfanos, registros, biobancos, proyectos e investigaciones en curso, etc.), se han creado redes europeas de referencia (dismorfología, fibrosis quística, porfirias, distrofia muscular de Duchenne, etc.), etc.

En España, se considera una línea de acción prioritaria en las políticas de Salud y se han desarrollado estrategias (2009 y 2014) para abordar dicha problemática principalmente basadas en siete líneas estratégicas implicando a pacientes, profesionales sanitarios y administraciones sanitarias^{7,8}:

1. Información sobre ER y recursos disponibles.
2. Prevención y detección precoz.
3. Atención sanitaria.
4. Terapias.
5. Atención sociosanitaria.
6. Investigación.
7. Formación.

A nivel institucional algunas de las medidas más relevantes hasta la fecha han sido⁹:

- Creación del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER) en 2003 cuyo objetivo es el fomento y la ejecución de la investigación, formación e innovación en la atención de estas ER (anteriormente dichas actividades se englobaban dentro del Centro de Investigación del Síndrome del Aceite Tóxico y Enfermedades Raras: CISATER)

- Constitución del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) para coordinar y potenciar la investigación (2006).

- Establecimiento de las bases para la designación y acreditación de Centros, Servicios o Unidad de referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud para el tratamiento y seguimiento de las ER y garantizar la equidad en el acceso a la atención sanitaria (2006)¹⁰. Su ejecución en algunos ámbitos, como la creación de “Unidades de enfermedades metabólicas” se ha visto reflejada en 2015 con la creación de 7 unidades para la atención en niños y adultos con dichas patologías.

- Creación del Centro de Referencia Estatal de Atención a Personas con Enfermedades Raras y sus Familias (CREER) dedicado a la promoción, desarrollo y difusión de conocimientos y experiencias y métodos de atención a afectados de ER (2009).

1.2. NECESIDADES SOCIOSANITARIAS EN ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA

Las necesidades sociosanitarias de los pacientes con ER son un punto de partida para identificar y medir el impacto y la carga que suponen estas enfermedades para los pacientes y familiares, pero también para crear un marco de actuación en las instituciones sociales y sanitarias. En las últimas dos décadas se ha producido un incremento en la repercusión social y sanitaria de estas enfermedades, tanto en clínicos, investigadores como en políticos¹¹. Desde diferentes organizaciones, tanto europeas como en el ámbito español, se han llevado a cabo iniciativas para conocer las necesidades sociosanitarias de este colectivo a través de la información aportada por las organizaciones de pacientes o los propios afectados o familiares. Entre los proyectos más destacados nos encontramos con:

- “*Estudio sobre Enfermedades Raras: Situación y demandas sociosanitarias*” en 2001 el Instituto de mayores y servicios sociales (IMSERSO) realizó un informe sobre las enfermedades minoritarias recogiendo información a través de afectados, familiares, asociaciones de pacientes, profesionales sanitarios y técnicos del IMSERSO para obtener ideas e impresiones básicas sobre este tipo de enfermedades a través de diferentes técnicas cualitativas de recogida de información (entrevistas en profundidad, historias de vida, grupos de discusión y entrevistas abiertas). Desde diferentes puntos de vista (paciente, asociaciones, profesionales sanitarios y administraciones) se abarcó el ámbito médico-sanitario (diagnóstico y terapéutico) y las consecuencias de la ER (ámbito social, personal, educativo o laboral) y se realizó la primera aproximación a la situación sociosanitaria de afectados de alguna de las ER que consideraron más representativas (malformaciones congénitas, acondroplasia, artrogriposis, mucopolisacaridosis, síndrome de Möbius, fibrosis quística, síndrome de Turner, déficit de hormona del crecimiento, enfermedad de Gaucher, hemofilias, porfirias, tumores infantiles, aniridia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus, esclerosis lateral amiotrófica, ataxias, distonías, distrofias musculares, neurofibromatosis y demencias)¹²

- “*Estudios EurordisCare*” de ámbito europeo llevado a cabo por EURORDIS (“European Organisation for Rare Diseases”)¹³, donde se han realizado tres encuestas:

- “*EurodisCare1*” (2002-2003), cuyo objetivo fue describir la experiencia de los pacientes con ER con respecto al acceso a los servicios médicos y al tratamiento (en 6 enfermedades: Síndrome de Prader-Willi, síndrome de Marfan, enfermedad de Crohn, distrofia muscular de Duchenne, esclerosis tuberosa y fibrosis quística). La mayor limitación de la encuesta es que era contestada por las organizaciones de pacientes, por lo que la muestra fue limitada y poco representativa.
- “*EurodisCare2*” (2003-2006) centrado en aspectos relativos al retraso en el diagnóstico (ampliada con 2 enfermedades más: síndrome de Ehlers-Danlos y el síndrome X frágil).
- “*EurodisCare3*” (2006-2008) sobre la experiencia y expectativas acerca del acceso a los servicios sanitarios en Europa (en 16 enfermedades: hemiplejía alternante

de la infancia, aniridia, ataxia, epidermólisis bullosa, enfermedad de Huntington, miastenia gravis, osteogénesis imperfecta, hipertensión pulmonar arterial, síndrome de Williams, deleción terminal del 11q y eliminando del estudio la Enfermedad de Chron y la distrofia muscular de Duchenne)

- Estudio sobre las *“Necesidades de los pacientes pediátricos con enfermedades raras y de sus familias en Cantabria”* (2003), donde se realizó una entrevista sobre ER a pediatras de Atención Primaria (AP) (acerca de problemas sobre el tratamiento, problemas a los que se enfrentan las familias afectadas, coordinación entre instituciones, etc.) y reuniones de grupo de pacientes (18 familias con niños afectados de ER una determinada área sanitaria de Cantabria) donde se buscó comunicación entre los participantes para generar información. Las enfermedades participantes fueron trisomía 9, enfermedad de Lafora, Cornelia de Lange, síndrome de Rett, trastorno espectro autista, síndrome de Wolf, retinoblastoma, fenilcetonuria, síndrome de Lennox, trisomía 22, dermatomiositis y síndrome del maullido de gato¹⁴.

- *“Estudio ERES”* (Enfermedades Raras, Estudio Sociosanitario) del IIER (2004), con el objetivo de obtener información sobre las características sociodemográficas, discapacidad y dependencia, absentismo, incapacidad laboral/escolar y satisfacción con los servicios sanitarios y sociales de 24 asociaciones nacionales de las 120 incluidas en la base de datos del IIER¹⁵.

- *“Estudio ENSERio”* (Estudio de Necesidades Sociosanitarias de afectados por Enfermedades Raras) llevado a cabo durante el año 2008-2009, realizado por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) cuyo objetivo fue describir de una manera global (social y sanitaria) la situación y las necesidades de los pacientes y familiares que padecen una ER en España (más de 200 diagnósticos diferentes)¹⁶.

Algunos de los resultados de estos estudios serán objeto de discusión a lo largo del trabajo, comparándose con los obtenidos en este proyecto.

1.3. PAPEL DEL FARMACEUTICO EN LAS ENFERMEDADES DE BAJA PREVALENCIA

El rol del farmacéutico en relación a las ER tradicionalmente se ha basado en la gestión, dispensación y seguimiento farmacoterapéutico de sus medicamentos y más recientemente en la Atención Farmacéutica (AF) relacionada con los mismos.

Además de la problemática propia de la investigación en ER debido a su baja prevalencia que ha llevado a una legislación especial para los medicamentos considerados huérfanos⁵, en los casos en los que se dispone de tratamiento suelen ser medicamentos que requieren una gestión especial por ser tratamientos de uso compasivo de medicamentos en investigación, medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas, medicamentos no autorizados en España o medicamentos que se tienen que preparar como fórmulas magistrales o dispensar en las farmacias hospitalarias, etc.^{6,17,18}

La AF relacionada con las ER, se ha basado principalmente en su definición clásica de *“participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, indicación farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico”*¹⁹. Sobre todo basado en el seguimiento del tratamiento farmacológico relacionado con efectos adversos (muchos de estos fármacos son aprobados tras ensayos clínicos con pocos pacientes), perfil de interacciones, información sobre dosificación o conservación, reforzando estrategias de adherencia (ya que son enfermedades crónicas que en la mayoría de los casos el tratamiento se debe administrar de forma indefinida), evitar errores o problemas relacionados con la medicación (PRM), etc.^{6,17,20}

1.4. INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

1.4.1. PERSPECTIVA HISTÓRICA

La Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) o Fructosemia (OMIM #229600) se describió por primera vez en 1953 (publicado en 1956) en una mujer de 24 años que padecía vómitos y síntomas fóbicos tras el consumo de frutas o azúcar, pero no tras el consumo de glucosa. Ante la sospecha de una “idiosincrasia a la fructosa” se administró a la paciente

durante 25 días consecutivos azúcares simples (glucosa, sacarosa, lactosa, fructosa, galactosa y/o sacarina) para determinar sus síntomas detectándose únicamente vómitos, náuseas, dolor abdominal y fatiga con la sacarosa y fructosa, además de fructosuria y fructosemia. Ya en ese momento se sospechó de una alteración metabólica por acumulación de productos tóxicos por encima de la formación de fructosa 6-fosfato (punto donde la fructosa y la glucosa comparten vía metabólica)²¹. Desde ese momento se han ido publicando casos clínicos o series de casos, en algunas ocasiones con desenlace fatal, que ha permitido ir haciendo el mapa de signos y síntomas de la enfermedad y sus consecuencias. En 1978 se publicaron dos cohortes donde se recogían datos de 55 pacientes con IHF desde 1961 a 1977 en Francia²² y 23 pacientes nacidos entre 1962 y 1977 en Suiza²³. En estas cohortes los pacientes más jóvenes usualmente aparecían en las urgencias de los hospitales por vómitos, alteraciones en la alimentación, deshidratación y síntomas más graves como alteraciones hepáticas, sepsis, sangrado, shock mientras que los más mayores padecían hepatomegalia y retraso en el crecimiento. Además algunos de ellos no sobrevivieron a los síntomas de intoxicación.

La IHF aumentó su protagonismo por las muertes producidas por las infusiones de fructosa y sorbitol en pacientes no diagnosticados desde el año 1969²⁴ que han llevado a la publicación de hasta 20 muertes por la infusión de dichas soluciones, sobre todo en Alemania y Austria²⁴⁻²⁷ donde se siguieron utilizando frecuentemente hasta su retirada en el año 2002²⁸.

En el año 1961 se caracterizó por primera vez el defecto enzimático en dos muestras hepáticas de dos niños afectados que habían sido diagnosticados por sobrecarga de fructosa, donde se observó que la actividad fructosa 1-fosfato de la aldolasa B se veía reducida drásticamente en estos pacientes, y no tanto la actividad fructosa difosfatasa (que media en la vía glucolítica)²⁹

La IHF es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico recesivo. El mapeado genético de las mutaciones más comunes descritas en IHF ha supuesto un avance en el diagnóstico, evitando pruebas invasivas o peligrosas. La primera mutación descrita en el año 1988 es la A149P (o A150P), donde se sustituye una base purica (G → C)³⁰, que provoca la sustitución de una alanina por una prolina, siendo una de las mutaciones más comunes en Europa. Actualmente se han descrito más de 30 mutaciones relacionadas con la IHF en todo el mundo³¹.

1.4.2. ALTERACIONES METABÓLICAS

La aldolasa B (fructosa 1,6-bifosfato aldolasa) (EC 4.1.2.13) es la enzima encargada de metabolizar la fructosa aportada en los alimentos en metabolitos de la glucólisis; este catabolismo se produce principalmente en hígado (75%) pero también en menor medida en intestino y riñones. La fructosa se encuentra de manera natural en frutas y verduras, y en edulcorantes como la sacarosa (disacárido de fructosa y glucosa) y la miel. Además forma parte de otros carbohidratos complejos, por ejemplo trisacáridos como la rafinosa, tetrasacáridos como la estaquiosa o polisacáridos como la inulina, aunque todos ellos no se metabolizan por las enzimas gastrointestinales humanas, por lo que la fuente de fructosa puede ser variable. El sorbitol, que se transforma en fructosa por la enzima sorbitol deshidrogenasa, es otro edulcorante no permitido. Por otro lado existen muchos otros edulcorantes que no están recomendados en estos pacientes por ejemplo polialcoholes que en su estructura contienen sorbitol (y por tanto lo liberan cuando son hidrolizados por las disacaridasas intestinales, aunque de manera menos eficaz y variable) o edulcorantes que se metabolizan por la misma vía metabólica que la fructosa, como es el caso de la tagatosa³².

El metabolismo de la fructosa o tagatosa (isómero de la fructosa) se produce tras un primer paso de rápida fosforilación en hígado, intestino o corteza renal por la fructocinasa para producir fructosa 1-fosfato y tagatosa 1-fosfato, que provoca a su vez una depleción de ATP y fósforo inorgánico. La ruptura de esta fructosa y tagatosa fosforiladas en triosas se produce a través de la aldolasa B, para producir gliceraldehído y dihidroxiacetona fosfato, intermediarios de la vía glucolítica-gluconeogénica (Figura 1). La aldolasa B tiene dos sitios activos, uno para la ruptura de la fructosa 1-fosfato y otro para la fructosa 1-6-bifosfato, en la IHF se ve afectado principalmente el lugar activo que maneja la fructosa 1-fosfato, por eso su acumulación, además la inhibición de la fructocinasa por la fructosa 1-fosfato (su producto) por retroalimentación negativa no es completa²⁹.

Tanto la fructocinasa como la aldolasa B tienen menor afinidad por la tagatosa que por la fructosa, no se han descrito fosforilasas que metabolicen la tagatosa 1-fosfato en tagatosa 1,6-bifosfato ni evidencias de fosforilasas que la metabolicen a tagatosa 6-fosfato³³⁻³⁵. El paso de glucosa a sorbitol por la aldosa reductasa (presente en ojo, riñón y nervios periféricos) se produce cuando las concentraciones de glucosa en los tejidos son altas (por

ejemplo: en diabetes mellitus), en concentraciones normales de glucosa tiene baja afinidad por ésta, por esa razón es tolerada la glucosa en estos pacientes.

Algunas de las alteraciones metabólicas que se producen tras la ingestión de fructosa son debidas al acúmulo de fructosa 1-fosfato, producto inmediatamente anterior a la enzima deficiente. El aumento de fructosa 1-fosfato, al ser un regulador de otras vías metabólicas, provoca un bloqueo de la glucogenolisis y de la gluconeogénesis hepática, siendo la principal causa de la hipoglucemia postprandial que puede producirse en estos pacientes tras el consumo de fructosa. Por otro lado, la depleción de ATP y fósforo inorgánico, debido a la rápida transformación de fructosa en fructosa 1-P por la fructocinasa, provoca la degradación de nucleótidos de adenina a ácido úrico y alteraciones de la síntesis proteica y posiblemente lesiones ultraestructurales^{31,36,37} (Tabla 1)

Recientemente se ha descubierto, que la fructosa 1-fosfato también bloquea otras vías de glicosilación de proteínas, concretamente inhibe la fosfomanosa isomerasa, dando lugar a una elevación de proteínas hipoglicosiladas como la transferrina (CDT=*Carbohydrate-Deficient Transferrin*) en el caso de no llevar una dieta adecuada, por lo que se puede utilizar en el diagnóstico y como marcador sobre la adecuación de la dieta en el seguimiento³⁸⁻⁴⁰.

Tabla 1. Alteraciones metabólicas y sus consecuencias analíticas tras el consumo de fructosa en la IHF.

	Consecuencia	Alteraciones analíticas
Aumento de Fructosa 1-fosfato	Inhibición de la glucogenolisis hepática	Inhibición de la fosforilasa → Hipoglucemia
	Inhibición gluconeogénesis	Hipoglucemia Activación de la piruvato cinasa → Acidosis láctica y Acidosis metabólica (acumulación de alanina, lactato y piruvato)
	Inhibición fosfomanosa isomerasa	Aumento de CDT
	Inhibición parcial fructocinasa	Fructosemia y fructosuria
	Alteraciones hepáticas	Aumento transaminasas y bilirrubina Aumento metionina y/o tirosina Disminución de proteínas Disminución de factores de la coagulación
	Daño tubular renal	Aminoaciduria y proteinuria Fosfaturia Perdida bicarbonato
Depleción ATP y fosforo inorgánico	Liberación de magnesio celular	Hipofosfatemia Hipermagnesemia e hipermagnesuria
	Activación de la adenosina deaminasa y xantina oxidasa	Desaminación de AMP a IMP (precursor del ácido úrico) → Hiperuricemia y uricosuria. Acidosis metabólica.

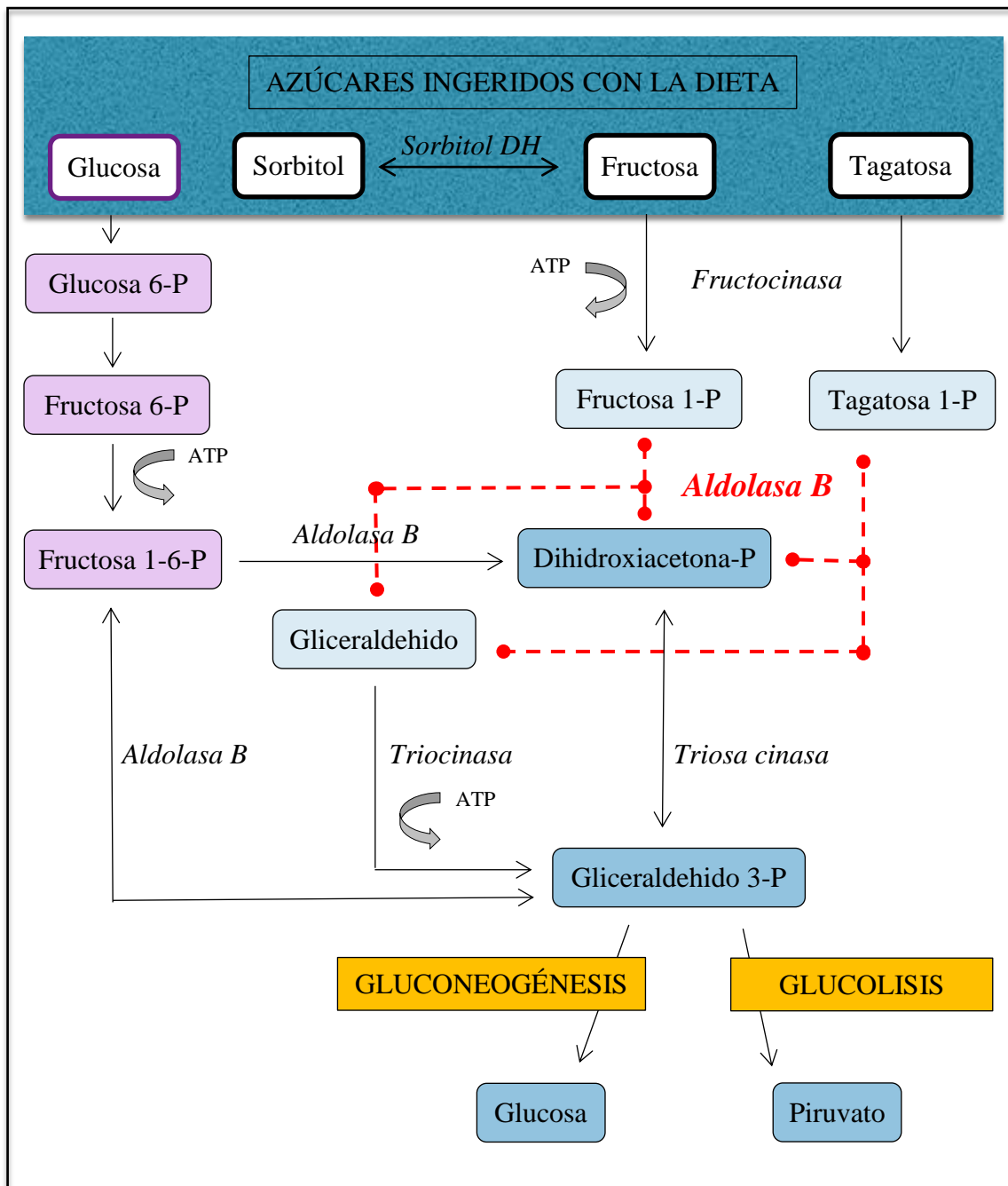


Figura 1. Metabolismo de la fructosa, sorbitol, tagatosa y glucosa en el hígado. Las líneas rojas indican el defecto enzimático.

1.4.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de los pacientes con IHF debutan normalmente en la infancia tras la ingestión de las primeras frutas o con la inclusión de leches infantiles que contengan fructosa o sacarosa, aunque dicho diagnóstico puede verse retrasado si el paciente evita instintivamente los productos que lo contienen.

Las manifestaciones clínicas en la IHF se pueden englobar en dos grandes grupos dependiendo de la cantidad de fructosa ingerida por los afectados:

- La **intoxicación aguda** que se da en situaciones en las que se consume una gran cantidad de fructosa (4-6 g/kg de peso/día) debido a la falta de diagnóstico o tras una administración accidental.

En estas situaciones se produce una sintomatología rápida tras el consumo de fructosa con náuseas, vómitos, sudoración, letargia, shock, deshidratación, disfunción hepatorenal y/o hipoglucemia, que pueden llevar al coma e incluso a la muerte. La gravedad de los síntomas viene determinada por la edad de introducción de la fructosa y la cantidad consumida, produciéndose los casos de muertes en niños de pocos meses por ingestión de fórmulas infantiles o leche con sacarosa¹² o en niños mayores o adultos por infusiones intravenosas (IV) de fructosa²⁵. La hipoglucemia postprandial, síntoma característico debido a bloqueos de la glucogenolisis y gluconeogénesis tras el consumo de fructosa, solo aparece en algunos pacientes, pero menos frecuentemente de lo previsto (alrededor de un 30%)^{22,23} debido en muchos casos a que la fructosa se administra junto con otros carbohidratos de la dieta que pueden generar glucosa. Las alteraciones metabólicas que se producen en la enfermedad podrían ocasionar secuelas neurológicas⁴¹, hepáticas y renales irreversibles.

- La **intoxicación crónica** que es debida a un consumo continuado de pequeñas cantidades de fructosa por una mala adecuación a la dieta o en pacientes no diagnosticados en los que la dieta se ha adaptado debido a su aversión natural a productos con alto contenido en fructosa pero no se ha producido una exclusión total de la fructosa de la dieta. La ingestión crónica de fructosa, por encima de 20-40 mg/kg/día en niños, provoca dificultades en la alimentación, vómitos, problemas hepáticos (hepatomegalia, edema, ascitis) y fallo de medro³¹.

La recuperación y desaparición de los signos y síntomas se producen rápidamente con la restricción de la fructosa en la dieta (1-2 gramos de fructosa diarios en adultos o 40 mg/kg/día en niños): los vómitos desaparecen inmediatamente y la tendencia al sangrado en las primeras 24 horas, las alteraciones renales en dos o tres días y el apetito y la mejora del estado general en pocos días. Las alteraciones analíticas también se normalizan en una o dos semanas, aunque las alteraciones hepáticas pueden mantenerse durante años e incluso de por vida (principalmente esteatosis hepática con normalización de las enzimas hepáticas). A los dos o tres años tras el inicio de la dieta de exclusión de fructosa se normaliza la curva de crecimiento^{22,31}.

1.4.4. DIAGNÓSTICO

Antes de la aparición de las técnicas de secuenciación del ADN, se diagnosticaba con sobrecargas de fructosa, tanto IV (con 0,25 g/kg) como orales (1g/kg de fructosa), y con pruebas invasivas como las biopsias hepáticas o intestinales⁴² para medir la actividad enzimática de la aldolasa B.

Los cambios bioquímicos que se producen tras la sobrecarga de fructosa en pacientes con IHF son semejantes a los descritos en las intoxicaciones agudas, con alteraciones en la analítica indicativas del acúmulo de fructosa 1-fosfato y reducción de fósforo y ATP como hemos visto anteriormente. Se preferían las sobrecargas IV ya que se evitaban las alteraciones gastrointestinales, aunque eran mucho más peligrosas. Con respecto a la actividad del enzima, la actividad de la aldolasa B en pacientes sanos es similar para el manejo de la fructosa 1-fosfato y la fructosa 1,6-bifosfato, siendo indicativo de IHF la reducción de la actividad fructosa 1-fosfato y por tanto el aumento del cociente de ambas actividades (fructosa 1,6-bifosfato/fructosa 1-fosfato) que siempre será muy superior a 1.

El análisis genético con el estudio mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen que codifica a la aldolasa B (ALDOB; 612724) en el cromosoma 9q31 ha llevado al descubrimiento de más de 50 mutaciones, de las cuales en la población española la más frecuente, al igual que en otras muestras de poblaciones europeas, es la A149P o A150P (67%). Otra mutación frecuente es la mutación D4E4 (16,3%) donde existe una mayor frecuencia en nuestro país que la reportada en Europa. La mutación A174D y N334K son

menos frecuentes que en el sur de Europa y Europa del este y/o centro Europa respectivamente. Otras nuevas mutaciones se han detectado en la población española como la g.4271C>G (reemplazo de prolina por arginina en posición 184: P184R) o la g.1133G>A (delección de 12 nucleótidos que eliminaría residuos del 104 al 107 de la aldolasa B: V104_K107del). El 97,8% de los pacientes en España es probable que tengan una de estas 4 mutaciones, lo que puede servir de cribado ante la sospecha de IHF, siendo necesaria la búsqueda del otro alelo mutado para confirmar el diagnóstico. No se ha encontrado correlación entre las diferentes mutaciones y la actividad enzimática⁴³.

1.4.5. TRATAMIENTO

Actualmente no existe ningún tratamiento para paliar la deficiencia de la actividad enzimática. Aun así, la adecuación a una dieta restringida de fructosa, permite la normalización de los valores analíticos y la mejora de la sintomatología aguda o crónica por intoxicación de fructosa. El pronóstico con estas medidas es excelente permitiendo tener un crecimiento, desarrollo neurológico y expectativa de vida normal, aunque existen pacientes donde persisten alteraciones hepáticas (esteatosis y/o hepatomegalia) y se desconoce las consecuencias que podrían tener a largo plazo, ya que existen pocos datos publicados en pacientes adultos.

Es necesaria la suplementación con complejos vitamínicos con vitamina C, por la falta de ingestión de prácticamente todas las fuentes de esta vitamina. A pesar de que en algunos casos se recomienda la suplementación con ácido fólico, por mejora de la actividad de las vías glucolíticas, no se ha encontrado la fuente que avale dicha afirmación⁴⁴.

1.4.6. EPIDEMIOLOGIA

Esta enfermedad englobada dentro los errores innatos del metabolismo se considera una enfermedad extremadamente rara. Según la CE se considera ER aquella que tiene menos de 5 por cada 10.000 habitantes (o 1/2.000)¹ y extremadamente rara si afecta a menos de 1 persona por cada 50.000 habitantes⁴⁵. Aunque no se conocen datos exactos de prevalencia de IHF en nuestro país, Orphanet en su documento *“Prevalencia de las enfermedades raras: Datos*

*bibliográficos*⁴⁶ publicado en Noviembre de 2016 estima la prevalencia de la IHF en la población europea en 5 cada 100.000 habitantes (1/20.000), aunque actualmente en la página web indican en la monografía de la IHF que la prevalencia se encuentra entre 1-9/100.000 (<http://www.orpha.net>)

1.4.7. NECESIDADES SOCIO SANITARIAS EN LA IHF Y PAPEL DEL FARMACEÚTICO

En la actualidad no existe ningún estudio publicado sobre las necesidades socio sanitarias de los pacientes con IHF. Mediante las consultas realizadas a través de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF) se han recogido inquietudes y necesidades de los pacientes que padecen esta enfermedad, pero se desconoce el perfil real de necesidades analizado de una manera sistemática.

En los últimos años debido al incremento de la demanda de productos “sin azúcar” han surgido edulcorantes nuevos que pueden generar un problema de seguridad debido al desconocimiento de los profesionales sanitarios sobre si son aptos o no en estos pacientes. Además, existe controversia en la tolerancia de algunos de ellos en IHF, encontrándose recomendaciones contradictorias dependiendo de las fuentes consultadas, debido a que la cantidad de fructosa o sorbitol que generan no es homogénea y depende de la cantidad presente en el medicamento o alimento, la tolerancia individual, la pureza y la situación clínica del paciente. Por todo ello, en 2015 realizamos una revisión sobre la tolerancia de los edulcorantes en esta población donde se concluyó que existen edulcorantes que debido a su estructura o metabolismo no suponen una fuente de fructosa como la glucosa y sus polímeros, la mayoría de los edulcorantes artificiales (acesulfamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, neotamo o sacarina), edulcorantes peptídicos (taumatina), glucoflavonoides (neohesperidina-dihidrochalcona), glucósidos diterpénicos como los glucósidos de esteviol, sucralosa o algunos de los polialcoholes como el eritritol o el xilitol; en cambio muchos otros de los polialcoholes liberan cantidades variables de sorbitol ya que son o contienen disacáridos con sorbitol (maltitol, lactitol o isomaltiol) o enantiómeros de la fructosa como la tagatosa que se metaboliza por la misma vía metabólica que la fructosa (aldolasa B) por lo que están contraindicados (Tabla 2)³².

Tabla 2. Composición, absorción, metabolismo y tolerancia en IHF de algunos edulcorantes.

Edulcorante	Composición	Absorción	Metabolismo	¿Apto en IHF?
Eritritol	Eritritol (monosacárido)	90%	Se elimina inalterado en orina	Sí
Isomaltitol	Mezcla de sorbitol, manitol, glucosa-sorbitol, glucosa-manitol	0-14%	La parte no absorbida se fermenta en el colon.	No
Lactitol	Galactosa-sorbitol (disacárido)	2%	La parte no absorbida se fermenta en el colon.	No
Maltitol	Glucosa-sorbitol (disacárido)	40%	Se produce hidrólisis parcial a glucosa y sorbitol, la parte no absorbida se fermenta en el colon.	No
Manitol	Manitol (monosacárido)	25-65%	Se desconoce, se cree que se oxida en el hígado (7-10%)	Sí*
Sorbitol	Sorbitol (monosacárido)	25%	La parte absorbida se metaboliza a fructosa.	No
Sucralosa	Triclorogalactosacarosa	15%	Se elimina inalterado en heces. La parte absorbida se elimina como glucurónidos o inalterado en orina.	Sí
Tagatosa	Lixohexulosa	20%	Se metaboliza por la Aldosa B.	No
Xilitol	Xilitol (monosacárido)	50%	Se metaboliza a productos intermediarios de la vía de las pentosas fosfato.	Sí

*No se conoce exactamente su metabolismo: de la fracción absorbida parte se excreta inalterada en orina y parte presumiblemente se oxida en el hígado, pudiendo ser deshidrogenado a fructosa u oxidado en el hígado a CO₂, aunque hay autores que sugieren que no se produce oxidación hepática y la cantidad absorbida se elimina inalterada en orina.

Aunque no existe un tratamiento farmacológico específico para la IHF, estos pacientes al igual que la población general pueden padecer otro tipo de patologías que les lleven al consumo de medicamentos. Muchos de estos medicamentos contienen edulcorantes no permitidos, sobre todo en las formas farmacéuticas líquidas orales (jarabes y suspensiones). Actualmente en ficha técnica, prospecto y cartonaje, existe la obligación de advertir de la presencia de estos excipientes (fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, isomaltitol y lactitol), incluyéndose en 2017/2018 una contraindicación en la administración parenteral de fructosa o sorbitol en todos los niños menores de dos años por riesgo a no estar diagnosticados de IHF (Tabla 3)^{47,48}. Además de las formas farmacéuticas líquidas orales (que contienen mayoritariamente sacarosa, sorbitol o maltitol) muchos de los nuevos medicamentos biológicos con estructura proteica de administración parenteral (inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales, factores de crecimiento o vacunas) contienen

sorbitol como estabilizador, por tanto esta población con IHF es un grupo especialmente vulnerable a sufrir PRM.

Con respecto a las fórmulas infantiles para lactantes y niños de corta edad no está permitido el uso de edulcorantes, pero no así el uso de otros azúcares como fuentes de hidratos de carbono que no son aptos en IHF. En el caso de los preparados para lactantes elaborados a partir de hidrolizados de proteínas está permitido el uso de sacarosa (no pudiendo exceder del 20% del total del contenido de los hidratos de carbono que suponen entre un 9-14 g/100 kcal), en el caso de los preparados de continuación pueden contener sacarosa, fructosa y miel, sin exceder tampoco del 20% del contenido de hidratos de carbono totales por separado o conjunto. Además pueden contener ingredientes controvertidos para pacientes IHF como los fructo-oligosacáridos (sin superar 0,8 g/100 ml en una combinación de 90% de oligogalactosil-lactosa y 10% de oligofructosil-sacarosa de elevado peso molecular)^{49,50}. Aún hoy existen nuevos casos publicados de fallo hepático agudo en pacientes no diagnosticados de IHF por consumo de leches o alimentos infantiles con sacarosa usadas en las primeras semanas de vida⁵¹.

Tabla 3. Información sobre excipientes en medicamentos para pacientes con IHF.

Excipiente	Vía de administración	Umbral	Comentarios en ficha técnica
Fructosa Sorbitol	IV	Cero	Los pacientes con IHF no deben recibir este medicamento a menos que sea estrictamente necesario. Los bebés y los niños (menores de 2 años de edad) podrían no estar diagnosticados de IHF. Los medicamentos (que contienen fructosa/sorbitol) que se administran por vía IV pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población a menos que exista una necesidad clínica absoluta y no exista ninguna otra alternativa disponible. Antes de recibir este medicamento, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF.
	Oral, parenteral (no IV)	5 mg/kg/día*	
Azúcar invertido Isomaltitol Lactitol Maltitol Sacarosa	Oral	Cero	Los pacientes con IHF no deben tomar/recibir este medicamento.

*Antes de la publicación de la nueva normativa (2017-2018), en el periodo de alegaciones, uno de los comentarios fue relativo a la necesidad de volver a indicar la advertencia desde el umbral cero tanto en fructosa como sorbitol oral y parenteral (no IV) como aparecía en la anterior normativa, pero se denegó alegando *“El umbral cero para la administración oral (eliminando el umbral de 5 mg/kg) fusionaría advertencias y comentarios de la vía IV y oral, que no es adecuado, ya que la intención es fortalecer especialmente la advertencia de la vía IV”*, además consideran que el umbral está por debajo de la recomendación dietética de consumo de fructosa (menor de 40 mg/kg/día), por lo que consideran seguro la no obligatoriedad de la advertencia cuando sea menor de 5 mg/kg en las formas farmacéuticas orales y parenterales no IV (aunque siempre aparecerán todos los componentes de forma cualitativa en prospecto y ficha técnica). Por otro lado, no existen datos de biodisponibilidad de fructosa o sorbitol por vía subcutánea o intramuscular, además existe sorbitol en algunas preparaciones oftálmicas pero se prevé que la absorción será mínima^{52,53}.

1.4.8. MOVIMIENTO ASOCIATIVO EN LA IHF


La “Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa-AAIHF” es la única asociación específica de IHF en España. Es una asociación sin ánimo de lucro que se constituyó en el año 2010 (Inscrita en el registro nacional de asociaciones con número nacional: 597363 a fecha 13 de Abril de 2011) con sede social en Madrid pero con ámbito de acción en todo el territorio del Estado Español⁵⁴. La asociación se constituyó con el fin de *“aglutinar y defender los intereses y las necesidades asistenciales, económicas y/o personales, y las actividades de los afectados por Intolerancia Hereditaria la a Fructosa y sus familiares”*.

El principal medio de difusión es la página web de la asociación (<https://asociacionihf.wordpress.com/>, actualmente <http://www.aaihf.com/>) que abarca los aspectos más relevantes de la enfermedad y del movimiento asociativo (Figura 2).

Desde 2012 la asociación está presidida por un profesional sanitario, farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria, que ha desarrollado diferentes acciones principalmente de divulgación, sensibilización, orientación y promoción de la asociación.

Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (deficiencia Aldolasa B)

Es seguro | <https://asociacionihf.wordpress.com>



Quiénes Somos
¿Qué es la IHF?
Alimentos permitidos/no recomendados
Edulcorantes
Medicamentos
Contacta con Nosotros

Como hacerte socio
Registro de enfermedades raras
Foro
Preguntas frecuentes

Enlaces

- Asociación Catalana de Trastorns Metabòlics Hereditaris
- Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)
- FRUSANO
- Guía metabólica. Hospital Sant Joan de Déu
- Instituto de Investigación de Enfermedades raras (IIEER)
- Orphanet

Contacta con Nosotros

Nombre (necesario)

Correo electrónico (necesario)

¿Qué es la IHF?

La intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) es una enfermedad donde la enzima "ALDOLASA B", que degrada la fructosa (en hígado, intestino y riñones), no funciona de forma adecuada. Es una enfermedad hereditaria que se transmite de padres a hijos, con un carácter **autosómico recesivo** (los dos genes que sirven para sintetizar la proteína están defectuosos, tanto el que heredas por parte de tu madre como el que heredas por parte de tu padre).

Es una enfermedad considerada rara, ya que tiene una baja incidencia en la población. Para ser considerada como rara, cada enfermedad específica sólo puede afectar a un número limitado de personas, en este caso se estima que afecta a 1 de cada 20.000 personas.

Alimentos permitidos/no recomendados

Existen numerosas tablas de alimentos permitidos/no recomendados. Sin embargo, existen algunas discrepancias entre ellas, por ello nos podemos encontrar con un mismo alimento que esté permitido en unas tablas y no recomendado en otras.

Debido a la falta de consenso entre especialistas, hoy por hoy sólo, nos limitaremos a mostrar aquellos listados recomendados por sociedades, hospitales o especialistas de reconocido prestigio.

Desde la sociedad promovemos la revisión de dichas tablas y el consenso con respecto a la dieta entre los distintos especialistas.

1. **Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo.** M. Ruiz Pons, F. Sánchez-Valverde Visus J. Dalmau Serra, L. Gómez López. 2ª edición. Ed. DRUG FARMA 2007 con el soporte de SHS-España:

<https://qjpatologica.files.wordpress.com/2013/12/tratamiento-nutricional-de-los-errores-innatos-del-metabolismo.pdf>
2. **Guía metabólica hospital Sant Joan de Deu (información actualizada 2015):**

<https://www.guiametabolica.org/ecn/intolerancia-hereditaria-fructosa-ihf>

Medicamentos

En el caso de los medicamentos, hay que tener especial precaución con los excipientes (sustancias que se añaden al medicamento para dar forma, favorecer la fabricación, mejorar el sabor, color, etc.). Los pacientes con IHF no tolerarán algunos de estos excipientes ya que muchos de ellos son azúcares o edulcorantes.

La legislación actual, [Circular 2/2008], obliga a que estos excipientes aparezcan tanto en la **FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO** como en el **PROSPECTO** (no así en Vedemecum o Catálogos de medicamentos, que pueden no estar actualizados), apareciendo en este caso una advertencia del tipo "los pacientes con IHF no deben usar/tomar este medicamento". Por tanto, se recomienda **comprobar el prospecto SIEMPRE** que se vaya a tomar algún medicamento y consultar al médico o farmacéutico si se tienen dudas.

Esta alerta aparece en la **FRUCTOSA, SACAROSA y SORBITOL (E-420) y AZÚCAR INVERTIDO**. Y además aparece en el **lactitol, maltitol, maltitol líquido e isomalta**, en estos últimos existe una gran controversia sobre su tolerabilidad, por ello recomendamos ver la sección "**Edulcorantes**" de esta página y consultar siempre con su médico antes de tomar cualquiera de ellos.

Edulcorantes

- **Edulcorantes:** Los edulcorantes son un tipo de aditivos alimentarios utilizados para dar sabor dulce a los alimentos. Pueden ser extractos naturales o sintéticos (edulcorantes artificiales), y cada vez son más utilizados por la industria alimentaria y farmacéutica. A pesar de estas posibles ventajas muchos de ellos en su propia estructura, composición o durante su metabolismo pueden generar fructosa o sorbitol.
- **Tipos de azúcares (hidratos de carbono):**
 - Monosacáridos: solo una molécula (Ej: sorbitol, fructosa, glucosa, eritritol, xilitol, manitol, etc.)
 - Disacárido: dos monosacáridos unidos (Ej: sacarosa, lactosa, maltitol, lactitol, etc.)
 - Polisacáridos o polímeros: muchos monosacáridos unidos formando cadenas (almidón, inulina, dextrinomaltoza, etc.)

Preguntas frecuentes

¿Es lo mismo la "Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF)" que la "Intolerancia a la fructosa (o malabsorción de fructosa)"?

No, la IHF es una enfermedad metabólica debido a un fallo en el mecanismo que degrada la fructosa en el hígado (enzima Aldolasa B), en cambio la malabsorción de fructosa es un fallo en el mecanismo de absorción de la fructosa en el intestino.

Figura 2. Imagen de los apartados de la página web de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS

La incorporación de un farmacéutico en la estrategia global de atención en las ER, en concreto en afectados y familiares de IHF en España, es necesaria para la información activa y formación sobre fármacos, excipientes, alertas farmacéuticas y orientación de los pacientes en la canalización de sus necesidades sociosanitarias.

3. OBJETIVOS

Primarios

- Describir las necesidades sanitarias de los afectados y familiares con IHF en España relacionadas con el papel del farmacéutico y con el uso de medicamentos.
- Realizar acciones de mejora y proyectos relacionados con los medicamentos para facilitar la información para afectados con IHF y profesionales sanitarios.

Secundarios

- Describir el perfil del uso de medicamentos en personas que padecen IHF en España.
- Analizar las necesidades sociosanitarias de las personas que padecen IHF en España.
- Comparar dichas necesidades con las necesidades de la población con ER descrita en el estudio ENSERio (datos 2016-2017).

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional que consta de dos partes, una prospectiva centrada en la “Encuesta de valoración de necesidades en pacientes con IHF en España” y otra parte retrospectiva con el análisis de las consultas realizadas a través de la asociación AAIHF.

4.1. ENCUESTA DE VALORACIÓN DE NECESIDADES SOCIOSANITARIAS EN PACIENTES IHF EN ESPAÑA (ENSIHFE)

Se diseñó una encuesta de evaluación de necesidades sociosanitarias basada en la encuesta del “Estudio sobre Situación de Necesidades Sociosanitarias de las personas con Enfermedades Raras en España: estudio ENSERio (FEDER)”, encuesta realizada en castellano a una muestra de 715 personas afectadas de ER o sus cuidadores entre Noviembre de 2008 y Enero de 2009¹⁶. El cuestionario del estudio ENSERio constaba de 45 preguntas englobadas en 10 categorías (Anexo I). Debido al gran número de preguntas sobre discapacidad y/o adaptación del hogar se han eliminado y/o adaptados las preguntas a nuestra población a estudio, respetando la estructura de la encuesta, semántica, etc. (Tabla 4). El cuestionario final utilizado en la población a estudio, pacientes y familiares de IHF en España, se puede consultar en el Anexo II.

La difusión de la encuesta se realizó por vía electrónica a través de la AAIHF (vía email, página web y redes sociales tipo Facebook®, Twitter®, etc.), facilitando un enlace a una aplicación informática con el cuestionario. También se ha difundido entre otras asociaciones de pacientes de enfermedades metabólicas donde se envió a sus representantes. A su vez se ha enviado la información y el enlace a médicos especialistas en enfermedades metabólicas de hospitales españoles para su difusión entre sus pacientes. El periodo del estudio comprendió entre junio de 2016 y febrero de 2017.

Tabla 4. Adaptación del cuestionario del estudio ENSERio a la encuesta para IHF.

Pregunta del cuestionario ENSERio	Utilizada	Adaptada/modificada
A) DATOS DE LA PERSONA QUE CONTESTA EL CUESTIONARIO		
1. Por favor, indique qué persona contesta el cuestionario.	Sí	Sí. Se indica mayor o menor de 16 años.
B) DATOS DE LA PERSONA CON ENFERMEDAD RARA		
2. Edad. 3. Sexo. 4. Nacionalidad. 4.1. Indique la nacionalidad. 5. Municipio de residencia actual. 6. Provincia de residencia actual.	Sí	No
7. ¿Dispone de un diagnóstico de su enfermedad rara? 7.2 ¿Cuántos meses transcurrieron desde la aparición de los primeros síntomas, hasta la consecución del diagnóstico actual? 7.3. ¿Qué consecuencias ha experimentado por su retraso diagnóstico (o, en su caso, por no disponer del mismo)?	Sí	Sí. En el caso de responder: “Sí, dispongo de un diagnóstico confirmado” se tiene que especificar el método de diagnóstico: análisis genético, biopsia intestinal o hepática, sobrecarga de fructosa, síntomas u otros. Se elimina la pregunta 7.1. (especifique el diagnóstico de dicha enfermedad) 7.3. Se añade “no he experimentado ninguna consecuencia debida al retraso diagnóstico o actualmente lo desconozco”
8. Por favor, indique, en su caso, qué tipo de discapacidad tiene.	Sí	Sí. En la IHF no es común un aumento del grado de discapacidad pero sí de secuelas. Se modifica la pregunta a: Por favor, indique, en su caso, qué tipo de <i>secuelas</i> tiene debidas a la enfermedad (pudiéndose indicar discapacidad u otras secuelas). Se añade la opción “actualmente no padezco secuelas debido a mi enfermedad)
9. ¿Tiene el certificado de reconocimiento del grado de discapacidad? 9.1. ¿Qué grado de discapacidad tiene valorado en su certificado oficial?	Sí	Se elimina el ítem: 9.2. ¿Está conforme con la valoración de discapacidad recibida? 9.3. ¿Por qué?
10. ¿Algún otro miembro de su familia está afectado por su misma enfermedad rara? 10.1. Por favor, indique el parentesco con su familiar o familiares también afectados.	Sí	Sí. Se añaden parentescos: Padre, madre, hermanos, hijos, abuelos, tíos, sobrinos, primos, otros (especificar). Indicar número de afectados.
C) APOYOS Y ASISTENCIA PERSONAL, AYUDAS TÉCNICAS Y PRESTACIONES		
Preguntas de la 11 a la 16.	No	Se eliminan dichas preguntas debido a que están relacionadas con la asistencia personal debida a la discapacidad/dependencia.
D) DIAGNÓSTICO Y ATENCIÓN SANITARIA		

<p>17. ¿Cree que recibe el tratamiento que precisa para su enfermedad?</p> <p>17.1. ¿Qué instancia o instancias sanitarias le prestan dicho tratamiento?</p> <p>17.2. Por favor, especifique el tipo de tratamiento que recibe de acuerdo a su duración.</p> <p>17.3. ¿Ha sido tratado alguna vez de un modo inadecuado por algún profesional sanitario, como consecuencia de su enfermedad?</p> <p>17.4. Indique las consultas médicas a las que ha asistido al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad rara.</p> <p>17.5. ¿Ha estado hospitalizado en los últimos 2 años debido a su enfermedad?</p> <p>17.6. Indique las pruebas o exploraciones que le han realizado al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad.</p>	<p>Sí</p>	<p>- 17. Se añade el ítem: Actualmente no preciso tratamiento para mi enfermedad.</p> <p>- 17.3 Se añade "Especificar" en cada apartado.</p> <p>- Se añade preguntas:</p> <p>11.5. ¿Es atendido en un Centro, Servicio o Unidad de referencia (CSUR)? Indicar.</p> <p>- 17.7. Se elimina pregunta: Indique las atenciones o servicios que ha precisado al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad rara.</p>
<p>18. ¿Dispone de los productos sanitarios y/o farmacéuticos (medicación, productos cosméticos, materiales de cura, etc.) que necesita para el tratamiento de su enfermedad?</p> <p>18.1. ¿Cuáles son las dificultades que experimenta para la obtención de los productos sanitarios y/o farmacéuticos que necesita?</p> <p>18.2. ¿Cómo obtiene dichos productos?</p> <p>18.3. ¿Cubre la Seguridad Social los productos sanitarios que usted necesita?</p>	<p>No</p>	<p>Se eliminan preguntas relacionadas con los productos sanitarios debidos a que no son productos de uso habitual como consecuencia de la IHF. Si se permite en la siguiente pregunta indicar si se utilizan algunos de estos productos.</p>
<p>19. Por favor, indique por orden de importancia qué medicamentos y productos sanitarios consume para el tratamiento de su enfermedad.</p>	<p>Sí</p>	<p>Sí. Se cambia productos sanitarios por "otros productos (cosméticos, materiales de cura, etc.)"</p>
<p>20. ¿Ha utilizado usted en alguna ocasión alguno de los siguientes tipos de medicamentos? Extranjeros, huérfanos o de uso compasivo.</p>	<p>No</p>	<p>Al no haber un tratamiento específico para la IHF, se utilizan medicamentos de uso habitual. Si utilizasen alguno de ellos se especificarían en la pregunta anterior.</p>
<p>21. Ha tenido o tiene en la actualidad dificultades para el acceso a medicamentos extranjeros, huérfanos o de uso compasivo.</p>	<p>Sí</p>	<p>Sí. En vez de hacer referencia a este tipo de medicamentos, se hace referencia a los medicamentos y productos de la pregunta 19.</p>
<p>22. ¿En los últimos 2 años, usted o alguien en su lugar, se ha desplazado fuera de su provincia, para realizar diagnósticos, recibir tratamientos o acceder a la medicación que precisa?</p> <p>22.1. Por favor, especifique el municipio o municipios al que usted se tuvo que desplazar para recibir tratamiento, realizar diagnóstico o acceder a la medicación.</p>	<p>Sí</p>	<p>No</p>

23. ¿En general, está satisfecho/a con la atención sanitaria que recibe por motivo de su enfermedad? 23.1. Explique por qué.	Sí	No
E) CARACTERÍSTICAS DEL HOGAR EN EL QUE RESIDE		
Preguntas 24 y 25	No	Relacionadas con la adaptación debido al grado de dependencia/discapacidad.
F) EDUCACIÓN Y FORMACIÓN		
Preguntas de la 26 a la 29.	No	Relacionadas con el nivel de estudios, tipo de centro, ayudas o apoyos escolares, etc. relacionado con la discapacidad.
G) EMPLEO Y NIVEL DE INGRESOS		
Se modifica título por GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD.		
Preguntas de la 30 a la 37.	No	Relacionadas con el trabajo que desempeña la persona con ER y los ingresos individuales y de la familia. Relacionado con la discapacidad.
38. ¿Qué porcentaje de los ingresos del núcleo familiar (del total de ingresos del hogar) se destinan, por término medio, a gastos relacionados con la atención de la enfermedad (incluyendo tratamientos, especialidades, fármacos, transporte, etc.)?	Sí	Sí. Se elimina transporte (relacionado con la discapacidad) y se añade productos dietéticos.
39. Por favor, señale a cuáles de las siguientes partidas se destinan los gastos por enfermedad mencionados en la pregunta anterior.	Sí	Sí. Se añade el ítem: "alimentos dietéticos/específicos para IHF".
H) USO DE RECURSOS		
40. ¿Cuáles de los siguientes recursos y servicios de uso general ha utilizado? 41. ¿Cuáles de los siguientes recursos y servicios de atención a personas con discapacidad ha utilizado?	No	
42. ¿Acude y/o pertenece a alguna asociación de personas con discapacidad? 42.1. Especifique qué asociación 42.2. ¿Está satisfecho con los servicios y actividades que le ofrece dicha asociación? 42.3. ¿Por qué?	Sí	Sí. Se modifica "asociación de personas con discapacidad" por "asociación de pacientes".
I) PERCEPCIÓN DE SU SITUACIÓN ACTUAL		
43. Actualmente, ¿cómo considera que es su situación en cada una de las siguientes áreas? Situación económica, situación laboral, vivienda, situación familiar/personal, situación educativa, acceso a recursos públicos, salud, atención a su enfermedad y/o su discapacidad y ocio y tiempo libre.	Sí	Sí. Se elimina la pregunta y se añade un cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS): EQ-5D-3L y EQ-5D-Y

44. ¿Se ha sentido alguna vez discriminado/a por motivo de su enfermedad rara?	Sí	No
45. ¿En cuáles de los siguientes ámbitos se ha sentido alguna vez discriminado/a?	Sí	Sí. Se eliminan las relacionadas con la discapacidad física: en servicios especializados de apoyo (asociaciones, centros de valoración, atención,...), para encontrar un empleo, transporte y desplazamientos, para acceder a edificios/ barreras de diseño, para acceder a medios de comunicación y/o internet, ejercer el voto (derecho de sufragio), para hacer gestiones, trámites en administración pública o servicios privados.
COMENTARIOS. Espacio para comentarios.	Sí	No

En la percepción de la situación actual se añaden dos cuestionarios, mutuamente excluyentes, de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) o también llamada salud percibida. Se incluye el EQ-5D, desarrollado por el Grupo EuroQol, para adultos (validado en 1999 en la población española)^{55,56} y EQ-5D-Y para niños y adolescentes, que recientemente han sido traducidos y validados en su versión autocompletada en niños de 8 a 18 años⁵⁷. Ambos cuestionarios constan de una primera parte con 5 ítems descriptivos (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y tres escalas de medida (sin problemas, algunos problemas y muchos problemas) y con una segunda parte con una Escala Visual Analógica (EVA) para la evaluación general del estado de salud (valores de 0 a 100 siendo cero el peor estado de salud y 100 el mejor estado de salud imaginable). Se utiliza el EQ-5D-3L (con 3 escalas de medida) y no el EQ-5D-5L (con 5 escalas de medida) ya que permite la comparación con el EQ-5D-Y validado para menores de edad, ya que disponen del mismo número de ítems en las 5 dimensiones.

Por último, al cuestionario se añaden tres preguntas relacionadas con aspectos específicos de la enfermedad e información sobre medicamentos:

1. Aspectos para la mejora de la situación actual: relacionados con la atención sanitaria, formación de los profesionales sanitarios, investigación, medicamentos, alimentos específicos para la enfermedad, etiquetado de alimentos, ayudas económicas para la compra de alimentos dietéticos y otros.

2. Medidas de mejora con respecto a los medicamentos: información, medicamentos con excipientes permitidos, facilidad para la búsqueda de medicamentos aptos, mejor conocimiento por parte de los profesionales sanitarios y otros.
3. Fuentes de información: profesionales sanitarios (médico de atención especializada (AE), médico de AP, farmacéutico, personal de enfermería, dietista y otros), asociaciones de pacientes, internet, redes sociales, medios de comunicación (televisión, radio o periódicos), otros.

La codificación de variables del estudio se resume en la Tabla 5, las variables cualitativas nominales se numeraron en orden de aparición y las cualitativas ordinales de menor a mayor.

Tabla 5. Codificación de las variables en la encuesta del estudio ENSIHFE

Variable	Escala de medida	Codificación
Persona que contesta al cuestionario	Cualitativa nominal	1= afectado 2 = afectado con interprete 3= cuidador
Edad	Cuantitativa continua	Numérica
Sexo	Cualitativa nominal	1= hombre 2= mujer
Nacionalidad	Cualitativa nominal	1= español 2= otra
Otra nacionalidad	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Municipio	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Provincia	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Diagnóstico	Cualitativa nominal	1= confirmado 2= no confirmado 3= en proceso de conseguirlo 4= no dispongo de diagnóstico 99= ns/nc
Método de diagnóstico	Cualitativa nominal	1= estudio genético 2= biopsia hepática 3= biopsia intestinal 4= sobrecarga de fructosa 5= síntomas 6= otros 99= ns/nc
Periodo hasta el diagnóstico	Cualitativa ordinal	1= menos de 6 meses 2= entre 6 meses y un año 3= entre 1 y 3 años 4= entre 4 y 9 años 5= 10 años o más 99= ns/nc

Consecuencias del retraso diagnóstico	Cualitativa nominal	1= no recibir apoyo/tratamiento 2= tratamiento inadecuado 3= agravamiento 4= atención psicológica 5= ninguna 6= otras
Secuelas	Cualitativa nominal	1= discapacidad física 2= discapacidad intelectual 3= discapacidad visual 4= discapacidad auditiva 5= discapacidad por trastorno psiquiátrico 6= ninguna 7= otras
Solicitud del grado de discapacidad	Cualitativa nominal	1= sí 2=solicitado, en tramitación 3= solicitado, denegado 4= no 5= no posee edad suficiente para solicitarlo 99= ns/nc
Grado de discapacidad	Cualitativa ordinal	1= entre 33-64% 2= entre 65-74% 3= mayor 75% 99= ns/nc
Otros miembros de la familia afectados	Cualitativa nominal	1= si 0= no 99= ns/nc
Parentesco con el afectado	Cualitativa nominal	1= madre 2= padre 3= hermanos 4= hijos 5= abuelos 6= tíos 7= sobrinos 8= primos 9= otros
	Cuantitativa discreta	Número de afectados
Tratamiento adecuado	Cualitativa nominal	1= adecuado 2= no adecuado 3= no dispongo de tratamiento 4= no necesito tratamiento 99=ns/nc
Instancias sanitarias que proveen medicamentos	Cualitativa nominal	1= sanidad pública primaria 2= sanidad pública especializada 3= sanidad privada 4= sanidad en el extranjero 5= otro
Duración del tratamiento	Cualitativa nominal	1= continuo de larga duración 2= continuo temporal 3= ocasional 4= ns/nc
Percepción de haber sido tratado de forma inadecuada por profesionales sanitarios	Cualitativa nominal	0= no, nunca 1= sí, por falta de conocimiento 2= sí, por otras causas relacionadas con la enfermedad 3= sí, por causas no relacionadas con la

		<p>enfermedad 4= sí, por ambas 5= sí, por otras causas 99= ns/nc</p>
Consultas médicas	Cualitativa nominal	<p>1= alergología/inmunología 2= cardiología 3= consultas para el dolor 4= dermatología 5= endocrinología 6= gastroenterología 7= genética 8= geriatría 9= ginecología/obstetricia 10= hematología 11= medicina del hígado/páncreas 12= medicina interna 13= nefrología 14= neumología 15= neurología/epilepsia 16= nutrición/dietética 17= oftalmología 18= oncología 19= ortopedia 20= otorrinolaringología 21= pediatría 22= podología 23= psiquiatría 24= rehabilitación 25= reumatología 26= servicio de urgencias 27= urología 28= unidad de enfermedades metabólicas 29= otras</p>
Centros de referencia	Cualitativa nominal	<p>1= Complejo Hospitalaria U. de Santiago 2= Hospital de Cruces 3= Hospital U. de la Fé 4= Hospital San Joan de Déu 5= Hospital Vall D´Hebron 6= Hospital U. Ramón y Cajal 7= Hospital U. 12 de Octubre 8= otro</p>
Hospitalización	Cualitativa ordinal	<p>0= no 1= varias veces 2= una vez 99= ns/nc</p>
Pruebas médicas	Cualitativa nominal	<p>1= análisis biológicos/bioquímicos 2= audiometrías 3= biopsias/frotis/citologías 4= ecografías 5= electrocardiograma 6= electroencefalograma/potenciales evocados 7= electromiograma 8= estudio doppler 9= exploraciones funcionales 10= fibroscopias 11= escáner/resonancia</p>

		12= impedanciometrías 13= microbiología 14= pruebas genéticas/cromosómicas 15= radiología clásica 16=vestibulometrías 17= otras
Medicamentos y otros productos	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Dificultad en el acceso a los medicamentos	Cualitativa nominal	1= sí 0 = no 99= ns/nc
Desplazamientos	Cualitativa nominal	1= 5 veces o más 2= menos de 5 veces 3= no he podido 4= no lo he necesitado 99= ns/nc
Municipio de desplazamiento	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Satisfacción con la atención sanitaria	Cualitativa nominal	1= si 0= no 3= ns/nc
Explicación de la satisfacción	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Ingresos destinados a la enfermedad	Cualitativa ordinal	1= menos del 10% 2= entre el 10-20% 3= entre el 20-30% 4= entre el 30-40% 5= entre el 40-50% 6= más del 50% 99= ns/nc
Partidas a la que se destinan los gastos	Cualitativa nominal	1= tratamiento médico/atención sanitaria 2= medicamentos y productos sanitarios 3= ayudas técnicas/ortopedia 4= apoyo/asistencia personal 5= adaptación de vivienda 6= transporte 7= alimentos dietéticos 8= otros
Pertenencia a asociaciones de pacientes	Cualitativa nominal	1= si, como socio 2= si, como usuario 3= no 99= ns/nc
Nombre de la asociación	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Satisfacción con la asociación	Cualitativa nominal	1= si 0= no 99= ns/nc
Motivo	Cualitativa nominal	Pregunta abierta
Cuestionario calidad de vida: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión.	Cualitativa ordinal	1= no tengo problemas 2= tengo algunos problemas 3= tengo muchos problemas
Discriminación	Cualitativa ordinal	0= no, nunca 1= alguna vez 2= a menudo

		3= continuamente 99= ns/nc
Motivo de discriminación	Cualitativa nominal	1= salud 2= estudios 3= trabajo 4= ocio/cultura 5= vida cotidiana 6= otros
Mejoras generales	Cualitativa nominal	1= atención sanitaria 2= formación profesionales 3= investigación 4= medicamentos 5= alimentos específicos 6= etiquetado 7= ayudas económicas 8= otros
Mejoras medicamentos	Cualitativa nominal	1= información 2= medicamentos permitidos 3= facilidad para la búsqueda 4= conocimiento profesionales 5= otros
Fuentes de información	Cualitativa nominal	1= médico especialista 2= médico de atención primaria 3= farmacéutico 4= personal de enfermería 5= dietista/nutricionista 6= otros profesionales sanitarios 7= asociaciones de pacientes 8= internet 9= redes sociales 10= medios de comunicación (televisión, radio o periódicos) 11= otros
Comentarios	Cualitativa nominal	Pregunta abierta

Ns/nc: no sabe/no contesta.

4.1.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA

- Universo: pacientes diagnosticados de IHF.
- Población de estudio: todo paciente residente en España con IHF.

4.1.2. SELECCIÓN DE PACIENTES

Criterios de inclusión: paciente residente en España con IHF (CIE-10-ES E74.12) diagnosticado por prueba genética, biopsia hepática, biopsia intestinal o sobrecarga de fructosa (en este último caso únicamente en los pacientes que por cualquier motivo no se haya podido diagnosticar por los métodos anteriores y haya una certeza del diagnóstico de

IHF). También se incluirán aquellos pacientes en proceso de diagnóstico pero con una clara sospecha de padecer IHF por la sintomatología clínica.

En el marco del estudio, los pacientes mayores de 16 años de edad afectados por IHF deben responder a la encuesta en su nombre, en el caso de discapacidad pueden responder con ayuda de un intérprete o asistente. Cuando el paciente es menor de 16 años debe responder un familiar, tutor o cuidador en nombre del afectado. En familias con más de un miembro afectado, se realizará una encuesta por cada miembro afectado.

- Criterios de no inclusión: Diagnóstico distinto de IHF, incluyendo otros errores congénitos del metabolismo de la fructosa como la fructosuria esencial o benigna (CIE-10-ES E74.11), la deficiencia de fructosa 1-6 difosfatasa (CIE-10-ES E74.19) y otros problemas relacionados con la fructosa como las malabsorciones de fructosa (congénitas o adquiridas).
- Criterios de exclusión: Pacientes que haya duda de su diagnóstico al analizar los datos de la encuesta y pacientes diagnosticados de IHF que no residan en el Estado Español en la actualidad.

4.1.3. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

No se conoce con exactitud todos los elementos de la población a estudio. Se desconoce el dato de prevalencia de la enfermedad en la población española ya que no se ha llevado a cabo ningún estudio de estas características en España. Por tanto, el cálculo del tamaño muestral fue aproximado.

Para su cálculo se han utilizado los datos de prevalencia de la enfermedad en Europa según Orphanet (1-9/100.000) y el censo de población española a 1 de julio de 2016 según el Instituto Nacional de Estadística (INE) con 46.449.874 habitantes⁵⁸. Si la frecuencia de la enfermedad se estima en 1-9/100.000 habitantes, se considerará una prevalencia de la enfermedad a esta fecha entre 464 y 4.180 casos de IHF en España:

- Para una población de 4.180 casos, la muestra recomendada para un margen de error del 5% para unos supuestos de máxima heterogeneidad ($p=q=50\%$) y un nivel de confianza del 90%, es de 255 encuestados.

- Para una población de 464 casos, la muestra recomendada para un margen de error del 5% para unos supuestos de máxima heterogeneidad ($p=q=50\%$) y un nivel de confianza del 90%, es de 172 encuestados.

Debido a las características de la población a estudio (escasa población y elevada dispersión territorial) no es posible obtener la muestra por métodos aleatorios por lo que se realizó un muestreo no probabilístico intentando llegar al mayor número posible de pacientes diagnosticados de IHF en España a través de las asociaciones de pacientes y unidades clínicas. Para la obtención del máximo tamaño muestral se decidió su difusión a través de la AAIHF, FEDER, Associació Catalana de Trastorns Metabòlics Hereditaris y Asociación Molinense de Enfermedades Raras (AMER), y en plataformas online como Facebook®, Twitter®, Guía Metabólica® (Hospital Sant Joan de Déu), etc. y a través de las unidades de enfermedades metabólicas de los hospitales públicos españoles.

4.2. CONSULTAS A TRAVÉS DE LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES (AAIHF)

Análisis descriptivo de las consultas recogidas a través de la página web, (<https://asociacionihf.wordpress.com/>), correo electrónico (asociacionihf@gmail.com), Facebook (<https://www.facebook.com/intoleranciahereditariaalafructosa.aaihf/>), Twitter (<https://twitter.com/asociacionihf>; @asociacionihf) o foro (<http://asociacionihf.hol.es/>) desde su implantación (1 de Octubre de 2012 para la página web, correo electrónico y Facebook. Foro desde febrero de 2014) hasta el 30 de septiembre de 2016. Con respecto al análisis de los datos, se han tenido en cuenta también las consultas sobre la enfermedad realizadas al correo o Facebook personal (elsimiris@hotmail.com; elsa.izquierdo@salud.madrid.org) durante ese mismo periodo.

La codificación de las variables de las consultas se resume en la Tabla 6, teniendo en cuenta usuarios, consultas realizadas por usuario, persona que realiza la consulta, tipo de consulta y medio de contacto. Las variables cualitativas nominales se codificaron en orden de aparición.

Tabla 6. Codificación de las variables de las consultas del estudio ENSIHFE

Variable	Escala de medida	Codificación
Nº de usuarios	Cuantitativa discreta	
Nº de consultas realizadas	Cuantitativa discreta	
Consulta realizadas por usuario	Cuantitativa discreta	
Persona que realiza la consulta	Cualitativa nominal	1= afectado 2= familiar 3= tutor/representante legal 4= profesional sanitario 5= profesional no sanitario relacionado con intolerancias alimentarias 6= profesional no sanitario no relacionado con intolerancias alimentarias 7= otros
Tipo de consulta	Cualitativa nominal	1= información sobre la enfermedad 2= información sobre diagnóstico 3= información sobre dieta 4= información sobre medicamentos 5= información sobre hospitales 6= información sobre la asociación 7= información sobre otras enfermedades 8= otros
Medio de contacto	Cualitativa nominal	1= página web 2= correo electrónico 3= Facebook 4= Twitter 5= foro 6= otros

4.3. PROYECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS

Como respuesta a las necesidades obtenidas tras el análisis del estudio ENSIHFE y las consultas a la AAIHF, se realizaron acciones o proyectos relacionados con medicamentos y/o excipientes para facilitar la información a pacientes y profesionales sanitarios:

- Revisión del metabolismo y composición de excipientes: Se hizo un análisis de los principales excipientes que aparecían en el nomenclátor de prescripción de la AEMPS a fecha 1 de Julio de 2016 clasificándolos en 4 categorías según la tolerancia o no en pacientes IHF: apto, apto pero con algunas consideraciones (apto*), no recomendado y contraindicado. Se analizaron aquellos donde se indicaba que contenían jarabe de glucosa, confirmando con el laboratorio fabricante la composición exacta de dicho jarabe (vía telefónica o electrónica).

- Elaboración de material informativo: dípticos y/o posters informativos sobre excipientes, edulcorantes, etc. e información general de la enfermedad.

4.4. ANÁLISIS DE LOS DATOS

- ENCUESTA DE EVALUACIÓN DE NECESIDADES:

Las variables cualitativas se han presentado con su número absoluto y porcentaje, y las variables cuantitativas con su media y desviación estándar (DE) o IC 95%, o mediana (Md) y rango intercuartílico (RIQ) en caso de asimetría.

Para la comparación de variables de la encuesta (“dos a dos”) se han utilizado técnicas de análisis bivariable para buscar relaciones estadísticamente significativas. Se ha utilizado el test de Chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas o el test exacto de Fisher si no cumple los criterios para aplicar la anterior, para las variables cuantitativas se utilizó la t de Student o pruebas no paramétricas en caso de no normalidad. Un valor de $p < 0,05$ se ha considerado significativo. Para determinar correlaciones entre dos variables se ha utilizado el estadístico R de Pearsons (variables cuantitativas), rho (ρ) de Spearman (prueba no paramétrica) o correlación de Tau (τ) de Kendall (valores ordinales) cuyos valores están comprendidos entre -1 y +1, donde el signo del estadístico indica la dirección de la relación y el valor la magnitud de dicha asociación (cuanto más cercano a uno mayor será la asociación).

Para el análisis de algunas preguntas abiertas la metodología a emplear se ha basado en seleccionar un porcentaje de cuestionarios (10%) y establecer varias categorías generales y/o subcategorías y asignando un código numérico (las categorías deben ser exhaustivas y excluyentes y deben englobar el 95% de las respuestas)⁵⁹. Se han citado literalmente las respuestas a las preguntas abiertas para una mejor comprensión de las necesidades de los encuestados.

Para las encuestas de CVRS, como medidas cuantitativas, se han calculado varios índices como:

- El índice de valores o tarifa social de valores, varía entre el valor 1 (mejor estado de salud) y el 0 (la muerte), aunque pueden existir valores negativos referentes a estados peores que la muerte. Para su cálculo se asigna el valor de 1 al estado 11111 (encuestados que no perciben ningún problema de salud en ninguna dimensión y por tanto se considera el mejor estado de salud). Para estados diferentes estado anterior, se deben restar al valor 1 una serie de coeficientes (cuyos valores para la población española se indican entre paréntesis): primero el valor de la constante (0,1502), segundo a los problemas de nivel 2 (algún problema de salud) se resta el coeficiente correspondiente a cada dimensión (movilidad: 0,0897, cuidado personal: 0,1012, actividades cotidianas: 0,0551, dolor/malestar: 0,0596, ansiedad/depresión 0,0512), en el caso de que existan problemas de nivel 3 dicho coeficiente se multiplica por 2 y por último se resta una sola vez el coeficiente N3 (0,2119) si existe alguna dimensión con problemas de nivel 3^{55,56}.

- El Índice de severidad (IS) o *sum score* se calcula sumando los 5 dígitos de las 5 dimensiones de la encuesta de calidad de vida EQ-5D, se resta al valor 5 puntos y se multiplica el valor por 5, dando valores de 0 (ausencia de problemas de salud) a 100 (mayor grado de severidad), para las comparativas se transforma en índices de salud por lo que se resta dicho valor a 100 (100-IS)⁶⁰.

Como herramientas para realizar el análisis estadístico se ha utilizado el paquete Excel 2010 de Microsoft y SPSS versión 20.0 de IBM Statistics®.

- COMPARATIVA CON EL ESTUDIO ENSERio:

Para la comparación de este estudio con el estudio ENSERio se ha realizado un análisis descriptivo, comparando las variables comunes a ambos estudios. El primer estudio ENSERio fue realizado por FEDER entre Noviembre de 2008 a Enero de 2009¹⁶. Entre octubre 2016 y marzo de 2017 se realizó la segunda parte de dicho estudio, utilizando una encuesta semejante y la misma metodología, obteniéndose una muestra de 1.576 cuestionarios (más de 400 diagnósticos diferentes) que se habían distribuido por vía telemática, cuestionarios en papel (correo postal o entregadas en mano) o por vía telefónica a entidades miembros de FEDER, a través de notas de prensa, boletín de socios, talleres específicos, congresos del movimiento asociativo, asambleas, reuniones, etc.⁶¹. La comparativa con el ENSIHFE se hizo con los datos de esta última publicación ya que coinciden en el mismo periodo de tiempo, y

nuestro objetivo es conocer las diferencias o semejanzas de la población IHF y la población general de las ER en el mismo momento.

- CONSULTAS A LA AAIHF:

Para el análisis descriptivo de las consultas recogidas por el servicio desde su puesta en marcha hasta el 30 de septiembre de 2016, las variables cualitativas se han presentado con su número absoluto y porcentaje, y las variables cuantitativas con su media y DE o IC 95%, o Md y RIQ en caso de asimetría, utilizando el paquete Excel 2010 de Microsoft.

Para el análisis descriptivo de las estadísticas de la página web de la asociación (<https://asociacionihf.wordpress.com>) durante el periodo comprendido entre octubre de 2012 y septiembre de 2016 se ha utilizado la herramienta propia de estadísticas que ofrece Wordpress.com (Jetpack®): visitas, visitantes y procedencia.

Se entiende por visita cada vez que un usuario visita la página (carga o recarga la página en su navegador) y se entiende por visitante cada vez que desde un mismo navegador se visita la página durante un determinado periodo de tiempo (en este caso el número de visitantes se analizó mes a mes para ajustarlo a los periodos analizados de octubre a septiembre, por lo que si un visitante accede en meses diferentes se cuenta como visitante diferente). Según la información de ayuda de Wordpress.com no se contabilizan las visitas a documentos y archivos cargados, las visitas desde navegadores que no ejecutan JavaScript® o no cargan imágenes, GoogleBot® (robot de Google®) y otras arañas de motores de búsqueda, las visitas propias que se realizan a tu propia página (cuando se accede a través de la cuenta de usuario) y las visitas de usuarios que figuran como miembros del blog⁶².

4.5. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La investigación se ha realizado siguiendo los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la Declaración de Helsinki. El protocolo de la investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (Anexo III).

El diseño de la encuesta se ha realizado permitiendo la máxima confidencialidad de los datos. Se ha utilizado un formato de encuesta electrónica que permite el anonimato, por lo que las personas encargadas de recoger y analizar los datos desconocen quien ha sido la persona que ha contestado a la encuesta. Además previo al inicio de la misma se explica el objetivo y el uso que se va a hacer de los resultados a través de una hoja de información al paciente (Anexo IV) que se adjunta a la encuesta y la firma del correspondiente consentimiento informado en el caso del formato papel o de la aceptación de las condiciones en el caso del formato web (Anexo V). Los encuestados no han sido en ningún caso obligados a participar en la encuesta.

En el caso del análisis de las consultas realizadas a la asociación AAHF, se realiza una presentación de los datos de manera descriptiva que no relaciona datos de pacientes o usuarios con las respuestas, que además se agrupan en ítems generales.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS DE LA ENCUESTA DE EVALUACIÓN DE NECESIDADES. ESTUDIO ENSIHFE

5.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el periodo comprendido entre junio de 2016 y febrero de 2017 se contestaron 72 encuestas. Se excluyeron aquellas que estaban prácticamente incompletas o duplicadas (filtrando por fecha de nacimiento y municipio de residencia). Además se excluyeron otras 10 encuestas por no cumplir los criterios de inclusión del estudio:

- No residir en España: 7 encuestados indicaban residir fuera de España.
- Diagnóstico diferente a la IHF (3 encuestados): uno indicaba alergia a las profilinas, otro no tener deficiencia en la aldolasa B por resultado genético negativo y en otro había indicios que indicaban que padecía malabsorción de fructosa.

Siguiendo estos criterios se aceptaron 50 encuestas, que son las que fueron analizadas.

5.1.2. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El perfil sociodemográfico de los 50 encuestados fue 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]. Por edades, en ambos grupos de edad el mayor porcentaje fue de mujeres (n=21/25; 84% y n=13/24; 54,17% en adultos mayores de 16 años y niños respectivamente). Para afectados menores de 16 años (n=24/50; 48%) se contestó a través de un familiar, tutor o cuidador refiriéndose en la encuesta siempre a las características del afectado. No hubo ningún encuestado mayor de 16 años que utilizase un intérprete o asistente. La nacionalidad mayoritaria fue la española (n=49/50; 98%), registrándose únicamente un paciente adulto con otra nacionalidad (americana). Las características sociodemográficas de los encuestados se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Características sociodemográficas.

Edad n (%)		Sexo*		
		Masculino	Femenino	Total
Adultos y adolescentes > 16 años	26 (52,0%)	4 (16%)	21 (84%)	25 (100%)
Niños < 16 años	24 (48,0%)	11 (45,83%)	13 (54,17%)	24 (100%)
Total encuestados	50 (100%)	15 (30,61%)	34 (69,39%)	49 (100%)

* Un dato perdido en relación al sexo en un encuestado mayor de 16 años.

Los encuestados procedían de 11 comunidades autónomas diferentes, el mayor porcentaje se encontró en Galicia (n=10/50; 20%), seguido de Andalucía (n=7/50; 14%), Comunidad de Madrid (n=7/50; 14%) y País Vasco (n=6/50; 12%), el resto de Comunidades Autónomas tuvo un porcentaje de encuestados menor del 10% con respecto al total. Si atendemos a la relación del número de pacientes que contestaron a la encuesta con respecto a la población de cada Comunidad Autónoma (según dato del INE a Enero de 2017, disponible en www.ine.es), la mayor relación se encontró en la Comunidad Foral de Navarra (4,66/1.000.000), seguido de Galicia (3,69/1.000.000), País Vasco (2,73/1.000.000) y Castilla y León (2,06/1.000.000) (Tabla 8). Centrándonos en la distribución por provincias se puede observar que la provincia que más pacientes tuvo fue Pontevedra al igual que en la Comunidad de Madrid (n=7/50; 14%), otras provincias que al menos tuvieron 3 afectados (6%) fueron Álava, Almería, Barcelona y Navarra, el resto tuvieron menos de dos afectados por provincia (Figura 3).

Tabla 8. Distribución geográfica.

Comunidad autónoma	Pacientes IHF n (%)	Población según INE (2017)	Relación: nº de pacientes IHF/población
Andalucía	7 (14,0%)	8.379.820	0,84/1.000.000
Canarias	3 (6,0%)	2.108.121	1,42/1.000.000
Castilla-La Mancha	1 (2,0%)	2.031.479	0,49/1.000.000
Castilla y León	5 (10,0%)	2.425.801	2,06/1.000.000
Cataluña	3 (6,0%)	7.555.830	0,40/1.000.000
Comunidad de Madrid	7 (14,0%)	6.507.184	1,08/1.000.000
Comunidad Valenciana	3 (6,0%)	4.941.509	0,61/1.000.000
Galicia	10 (20,0%)	2.708.339	3,69/1.000.000
Navarra	3 (6,0%)	643.234	4,66/1.000.000
País Vasco	6 (12,0%)	2.194.158	2,73/1.000.000
Región de Murcia	2 (4,0%)	1.470.273	1,36/1.000.000
Total encuestados	50 (100%)	46.528.024	1,07/1.000.000



Figura 3. Encuestados según sus provincias de residencia.

Con respecto a la relación de parentesco del encuestado con otros miembros de la familia afectados, 21 de ellos refirieron que algún otro miembro de su familia estaba afectado de IHF ($n=21/50$; 42%), siendo en su mayoría los hermanos los afectados por la misma enfermedad ($n=18/21$; 85,71%). Un porcentaje elevado indicaron no tener otro miembro afectado ($n=19/50$; 38%) y muchos de ellos no lo sabían o no contestaban ($n=10/50$; 20%)

Las 18 personas que indicaron que tienen algún hermano afectado, la mayoría señalaron que tenían solo un hermano afectado ($n=16/18$; 88,89%), 1 indicó tener dos hermanos (más un primo) y el último indicó 4 hermanos afectados, más su madre y un tío. Además hay tres encuestados que indicaron que el afectado es el padre, otro la bisabuela y otro sus dos hijos respectivamente. Agrupando por provincia, edad y coherencia entre respuestas (si contestaron tener también un hermano o familiar afectado) se pudo deducir que existen 14 familias de las encuestadas ($n=14/50$; 28%) con más de un miembro afectado en la familia.

Existen dos encuestados, que indicaron que desconocen si tienen algún familiar afectado aunque en comentarios señalaron dos posibles familiares no confirmados pero con sintomatología, uno un hijo de un familiar y el otro un tío abuelo:

“Lo desconozco, aunque un familiar que es un bebé creo que empieza a tener síntomas, ya les he avisado”

“Un tío abuelo del niño afectado por IHF, cuenta que cuando era niño, al ingerir naranjas sufría unos cólicos muy grandes intestinales”

5.1.3. PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO

La mayoría de los encuestados indicaron disponer de diagnóstico, un 80% confirmado (n=40/50) y un 12% no confirmado aún (n=6/50). Únicamente 2 encuestados (4,0%) indicaron no disponer de diagnóstico pero estar en proceso de conseguirlo y otros 2 (4,0%) no disponían de él ni posibilidad de conseguirlo.

De los 46 encuestados que indicaron disponer de un diagnóstico, confirmado o no, la mayor parte de ellos fueron diagnosticados por prueba genética (n=28/46; 60,87%), sobrecarga de fructosa (n=14/46; 30,43%) o biopsia hepática (n=10/46; 21,74%). Otro encuestado con diagnóstico confirmado indicó que se confirmó con otro método (biopsia de piel, aunque dicho método no está avalado para el diagnóstico de IHF).

Todos los menores de 16 años disponían de un diagnóstico, siendo el análisis genético (búsqueda de las mutaciones genéticas en el gen ALDOB) la prueba diagnóstica más común (n=20/24; 83,33%), el porcentaje es mucho menor en los mayores de 16 años, donde dicho método diagnóstico se redujo al 36,36% (n=8/22) (diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad con el resto de métodos diagnósticos. En los mayores de 16 años la prueba diagnóstica más común fue la sobrecarga de fructosa (n=9/22; 40,91%), seguido del análisis genético (n=8/22; 36,36%) y la biopsia hepática (n=7/22; 31,82%) (Tabla 9 y Figura 4).

Tabla 9. Método diagnóstico en la 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 diagnóstico	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
Total encuestados	46	22	24	-

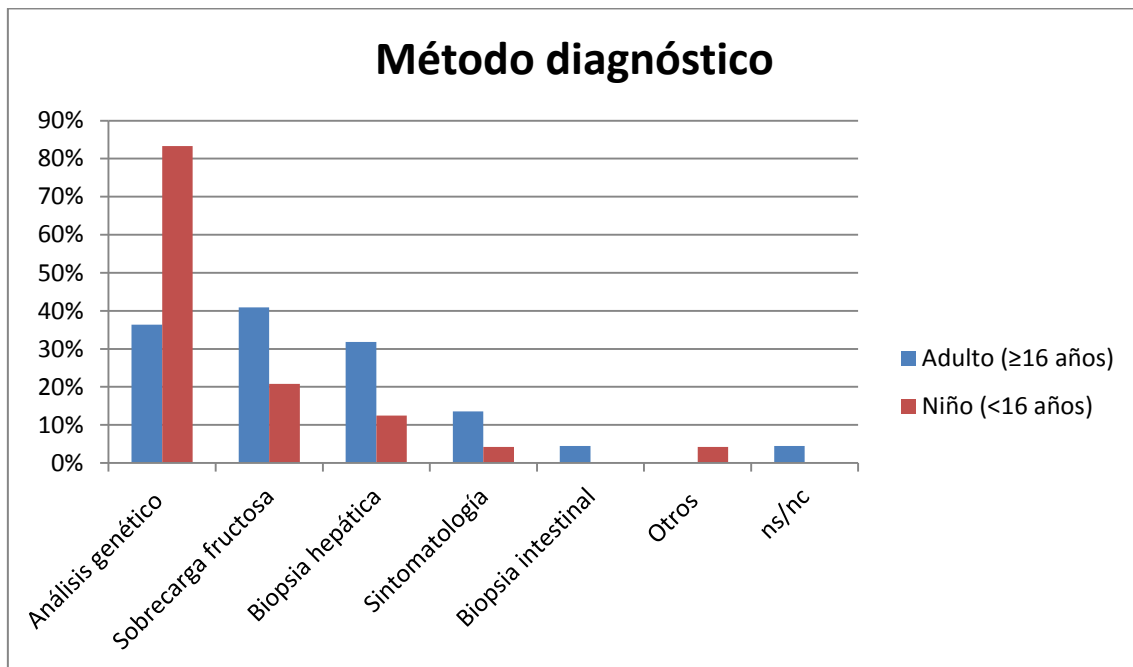


Figura 4. Método de diagnóstico en la IHF

El método diagnóstico en muchos casos no es único, ya que tras una prueba se puede confirmar el diagnóstico con otra prueba más específica (como biopsia hepática o análisis genético), entre los encuestados que disponen de diagnóstico un 26,09% (n=12/46) indicaron varios métodos para su obtención, principalmente prueba genética y biopsia hepática (n=5/12; 41,67%), sobrecarga de fructosa y prueba genética (n=3/12; 25%), sobrecarga de fructosa y biopsia hepática (n=2/12; 16,67%).

Atendiendo al tiempo transcurrido hasta el diagnóstico, de los 46 pacientes que disponen de un diagnóstico, en su mayoría se obtuvo antes de los 3 años desde el inicio de los primeros síntomas (67,39%). Si tenemos en cuenta la edad actual de los encuestados, a mayor edad el diagnóstico fue más tardío (correlación positiva y estadísticamente significativa; $\tau=0,365$ y $p=0,001$), ya que la mayoría de los adultos lo obtuvieron pasados los 4 años ($n=14/22$; 63,64%) mientras que la mayoría de los menores de 16 años lo obtuvieron antes del año desde el inicio de los síntomas ($n= 14/24$; 58,33%). Un 17,39% del total de encuestados ($n=8/46$) fueron diagnosticados pasado los 10 años, dato únicamente en adultos ($n=8/22$; 36,36%), ya que todos los diagnósticos de los menores de 16 años se obtuvieron antes de los 9 años. Las diferencias entre los dos grupos de edad fueron estadísticamente significativas en la mayoría de las franjas de edad con excepción de la franja de 6 meses a un año (Tabla 10 y Figura 5).

Tabla 10. Periodo de tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con diagnóstico desde el inicio de los primeros síntomas.

Tiempo hasta el diagnóstico n (%)		Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
Menos de 6 meses	9 (19,56%)	1 (4,54%)	8 (33,33%)	0,023
Entre 6 meses y un año	11 (23,91%)	5 (22,73%)	6 (25,0%)	> 0,05
Entre 1 y 3 años	11 (23,91%)	2 (9,09%)	9 (37,5%)	0,024
Entre 4 y 9 años	7 (15,22%)	6 (27,27%)	1 (4,17%)	0,043
10 o más años	8 (17,39%)	8 (36,36%)	0 (0,0%)	0,001
Total encuestados	46 (100%)	22 (100%)	24 (100%)	-

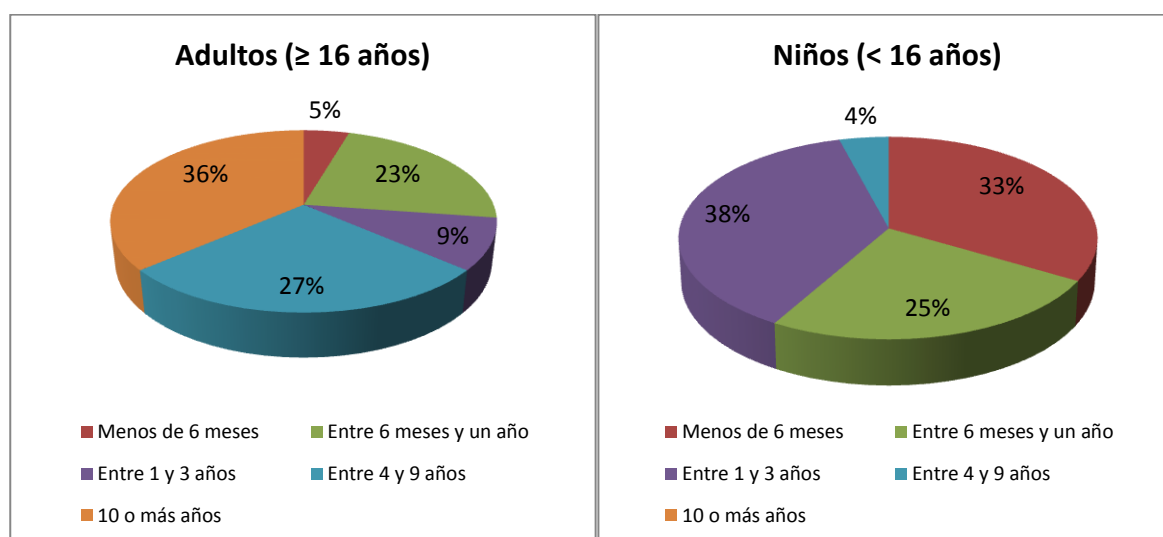


Figura 5. Periodo de tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con diagnóstico.

Los encuestados consideraban que las consecuencias debidas al retraso en el diagnóstico o por no disponer del mismo han sido mayoritariamente el “no recibir ningún apoyo ni tratamiento” (n=15/34; 44,12%) y el agravamiento de la enfermedad (n=13/34; 38,23%). Aunque hay un porcentaje elevado (n=10/34; 29,41%) que referían no padecer consecuencias debidas al retraso diagnóstico o lo desconocían (Tabla 11).

Tabla 11. Consecuencias debidas al retraso diagnóstico

Consecuencias por el retraso diagnóstico	n (%)
No recibir ningún apoyo ni tratamiento	15 (44,12%)
Haber recibido un tratamiento inadecuado	10 (29,41%)
Agravamiento de la enfermedad	13 (38,23%)
Necesidad de atención psicológica	5 (14,71%)
No he experimentado ninguna consecuencia debida al retraso diagnóstico o actualmente lo desconozco	10 (29,41%)
Total encuestados	34

Tres encuestados indicaban otras consecuencias debidas al retraso en el diagnóstico: *“talla baja”, “alteración de la permeabilidad intestinal” y “enfermedad inflamatoria intestinal derivada de no tener una dieta adecuada durante muchos años”*

La mayoría de los encuestados indicaron no padecer en el momento actual ninguna secuela debida a la enfermedad (n=34/47; 72,34%), siendo un porcentaje mucho menor el que indicaron que si las padecen (n=13/47: 27,70%). Un número muy pequeño de encuestados indicó discapacidad física (incluida discapacidad motora y orgánica) (n=2/47; 4,25%), de la visión (n=2/47; 4,25%) y de la audición (n=1/47; 2,13%). No hubo ningún encuestado que indicase discapacidad intelectual ni discapacidad por trastorno psiquiátrico.

La mayoría de los encuestados señalaron sus secuelas en comentarios, hubo 14 contestaciones, aunque algunas de ellas no implicaban secuelas como tal. Las preguntas abiertas se han categorizado en 8 puntos:

- Hipoglucemias (n=2/14; 14,29%)
- Alteraciones hepáticas (incluida esteatosis hepáticas y adenomatosis) (n=8/14; 57,11%)
- Cansancio/astenia, deficiencias vitamínicas (n=4/14; 28,57%)
- Alteraciones en el crecimiento (n=1/14; 7,14%)

- Alteraciones hormonales (incluida diabetes) (n=2/14; 14,29%)
- Alteraciones bucales (sangrados encías, aftas bucales, alteraciones dentales) (n=2/14; 14,29%)
- Calambres musculares (n=1/14; 7,14%)
- Miedo a tomar alimentos nuevos (n=2/14; 14,29%)

Con respecto al reconocimiento del grado de discapacidad, la mayoría no lo poseía ni lo había solicitado (n=32/50; 64%), dato concordante con el apartado anterior relativo a la discapacidad. Únicamente dos personas lo poseían (n=2/50; 4%), con un grado de discapacidad entre un 33-64%, y a cuatro personas se lo habían denegado debido a tener menos de un 33% de discapacidad (n=4/50; 8%) (Tabla 12).

Tabla 12. Certificado de discapacidad.

Solicitud del grado de discapacidad	n (%)
Sí, poseo el certificado de discapacidad	2 (4,0%)
Lo he solicitado, pero está en proceso de tramitación	1 (2,0%)
Lo he solicitado, pero me lo han denegado (grado menor de 33%)	4 (8,0%)
No lo poseo ni lo he solicitado	32 (64,0%)
El afectado no posee edad suficiente para este reconocimiento	2 (4,0%)
No sabe / No contesta	9 (12,8%)
Total encuestados	50 (100%)

5.1.4. PREGUNTAS RELACIONADAS CON TRATAMIENTOS O MEDICAMENTOS

Como se ha dicho anteriormente, no existe un tratamiento específico para la IHF, pero la mayoría indicaron que recibieron el tratamiento que precisan para su enfermedad (n=22/50; 44%) aunque un 10% (n=5/50) consideraron que no es el adecuado. El 18% (n=9/50) indicaron no disponer del tratamiento que necesita y casi un cuarto de los encuestados (n=12/50; 24%) indicaron no precisar tratamiento (Figura 6).

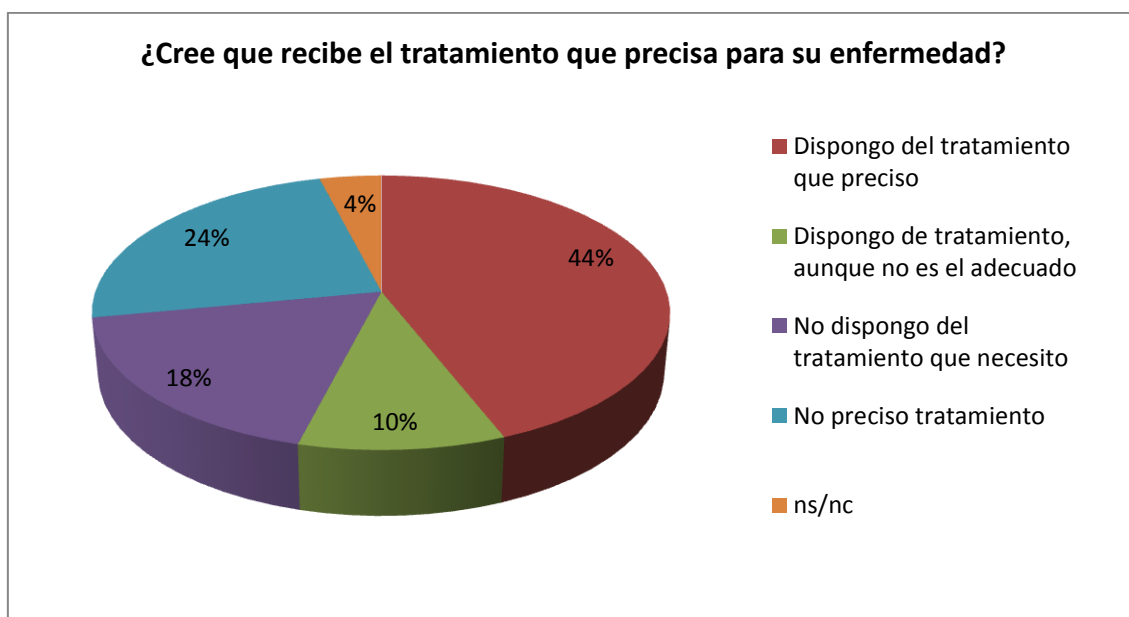


Figura 6. Percepción sobre el tratamiento

Las instancias sanitarias que prestan dicho tratamiento fueron en una amplia mayoría el médico de AE de la sanidad pública (n=27/32; 84,37%), seguidos muy de lejos por especialistas privados (n= 8/32; 25%) o médicos de AP públicos (n=7/32; 21,87%). Ningún encuestado recibió tratamiento en el extranjero. Los encuestados que indicaron recibir el tratamiento que precisan, la gran mayoría estaban prescritos por especialistas de AE (n=20/22; 90,91%). Con respecto a la duración del tratamiento, la mayoría de los encuestados que tenían algún tratamiento prescrito fue un tratamiento continuo de larga duración o permanente (n=22/28; 78,57%) (Tabla 13)

Tabla 13. Duración del tratamiento.

Duración del tratamiento	n (%)
Es un tratamiento continuo de larga duración o permanente	22 (78,57%)
Es un tratamiento continuo, pero temporal	1 (3,57%)
Es un tratamiento ocasional	5 (17,86%)
Total encuestados	28 (100%)

A su vez, la mayoría de los pacientes indicaron tomar algún medicamento (n=31/45; 68,89%) y únicamente un 31,11% (n=14/45) indicaron no tomar ninguno (5 pacientes no contestaron a dicha pregunta). La gran mayoría de los niños tomaba algún medicamento (n=20/24; 83,33%), aunque este porcentaje es mucho menor entre los adultos que han contestado a la pregunta (n=11/21; 52,38%) (diferencia estadísticamente significativa p=

0,025). Ninguno de los encuestados utilizaba productos sanitarios tipo prótesis, cosméticos, materiales de cura, etc.

De los 31 encuestados que indicaron tomar algún medicamento, la gran mayoría fueron suplementos vitamínicos o alimenticios, más de la mitad tomó algún tipo de multivitamínico (n=16/31; 51,61%), aproximadamente un tercio tomaban un complemento de Vitamina C (n=10/31; 32,26%) o de glucosa (n=10/31; 32,26%), además el 29,03% tomaba un complemento de ácido fólico (n=9/31) (Figura 7). La media de medicamentos por paciente fue de 2,06 (0,85) (Md= 2, RIQ=2).

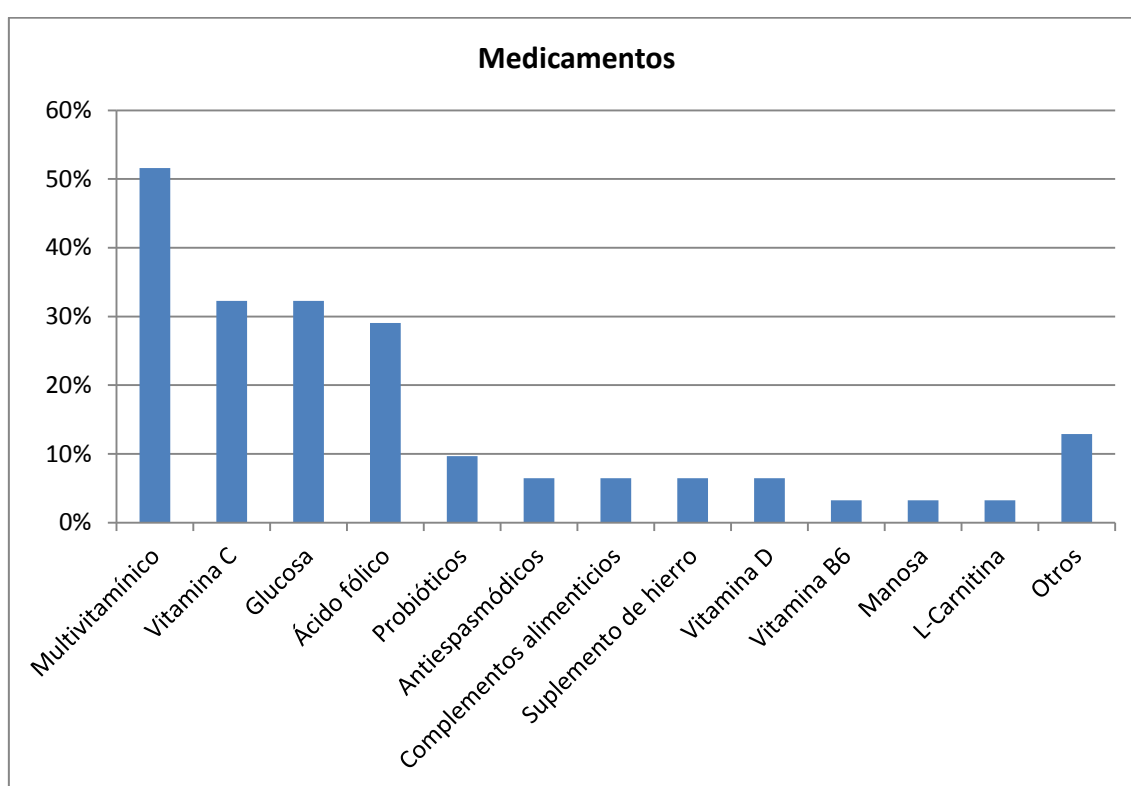


Figura 7. Descripción de los medicamentos consumidos

La gran mayoría de los encuestados que señalaban tomar algún medicamento (31 encuestados) no tuvo dificultad en su acceso (n=25/31; 80,64%). El porcentaje restante (n=6/31; 19,35%) si manifestó ciertas dificultades, sobre todo en lo relativo a la no financiación de dichos complementos por el sistema de salud (los consideraban imprescindibles en esta enfermedad) y las dificultades y demoras en los visados de inspección. Algunos de los comentarios que refieren los encuestados que sí han tenido dificultades en el acceso a medicamentos se citan a continuación:

“Me parece muy mal que las tengamos que abonar en su totalidad. Para mis hijos son imprescindibles”

“La vitamina B6 y C, no se pueden adquirir directamente en la farmacia. Es necesario solicitar una receta que debe ser sellada por sanidad. El mayor problema es que en ocasiones se demoran con el sellado de la misma, ocasionando a veces la imposibilidad de tomar la medicación por no poseerla”

“Las vitaminas deberían ser gratuitas o con receta de la seguridad social. Son imprescindibles”

“La glucosa y la vitamina C no las cubre la SS”

“La glucosa y la vitamina C no entran en la seguridad social”

“Precisa de autorización por inspección y de un año han pasado a revisión trimestral, por lo que preciso renovar constantemente la autorización”

5.1.5. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN SANITARIA

- PREGUNTAS RELACIONADAS CON CENTROS SANITARIOS, CONSULTAS, PRUEBAS MÉDICAS, DESPLAZAMIENTOS, ETC.

La mayor parte de los pacientes encuestados han acudido a alguna consulta en los dos últimos años debido a la ER (n=40/50; 80%), únicamente 4 indicaron no acudir a ninguna consulta debido a su enfermedad (n=4/50; 8%) y otros 6 no contestaron (n=6/50; 12%). Estos 10 últimos encuestados que no acudían a consultas o no contestaban son todos adultos, los menores de 16 años todos acudían a alguna consulta por motivo de la IHF. De los que han acudido a alguna consulta acudían principalmente a unidades específicas de enfermedades metabólicas (n=17/40; 42,5%), consulta de nutrición y dietética (n=17/40; 42,5%), endocrinología (n=15/40; 37,5%), médicos especialistas en hígado (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%). El resto de especialidades fueron menos frecuentes (Figura 8). No ha habido ningún encuestado que haya acudido a consultas de geriatría, hematología, neumología, ortopedia ni podología.

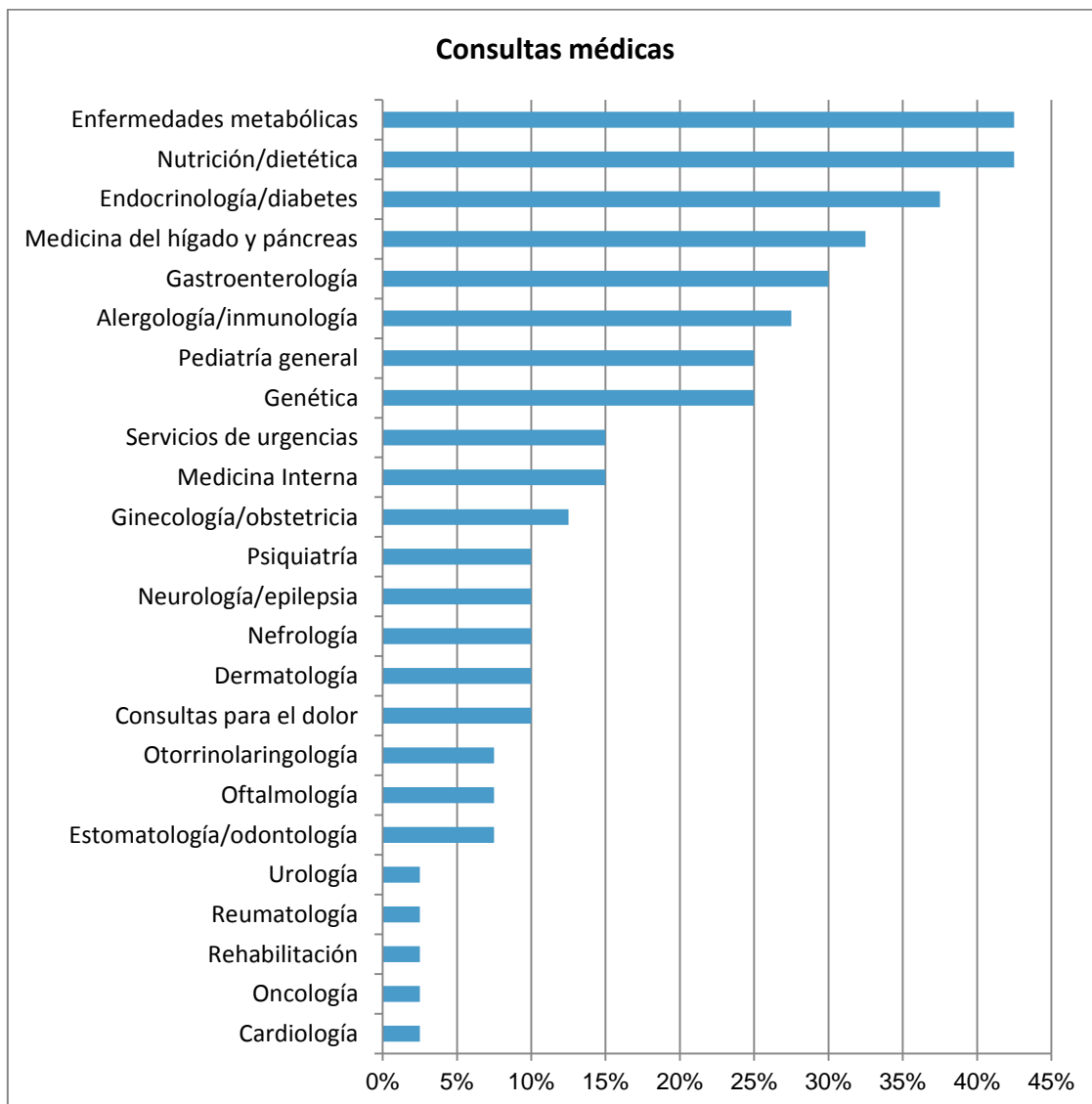


Figura 8. Consultas médicas visitadas al menos una vez en los dos últimos años por motivo de la IHF

De los 40 encuestados que contestaron haber acudido a una consulta en los últimos dos años debido a la enfermedad menos de la mitad (n=18/40; 45%) indicaron ser atendidos en un CSUR. La mayoría de los niños fueron atendidos en este tipo de unidades (n=14/24; 58,33%) ocurriendo lo contrario entre los adultos, donde solo un 25% de los que acuden a consultas por la IHF (n=4/16) fueron atendidos en este tipo de centros o unidades (diferencia estadísticamente significativa, p=0,038).

Los CSUR que atendía al mayor número de encuestados fueron el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Santiago de Compostela) (n=5/18; 27,78%) y el Hospital Universitario de Cruces-Gurutzetako Unibertsitate Ospitalea (Bilbao) (n=5/18; 27,78%), seguidos del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid) (n=4/18; 22,22%) y en menor medida el Hospital San Joan de Déu (Barcelona) (n=2/18; 11,11%) y el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid) (n=2/18; 11,11%). Ningún encuestado fue atendido en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia ni en el Hospital Universitari Vall D'Hebrón (Barcelona) (Figura 9)

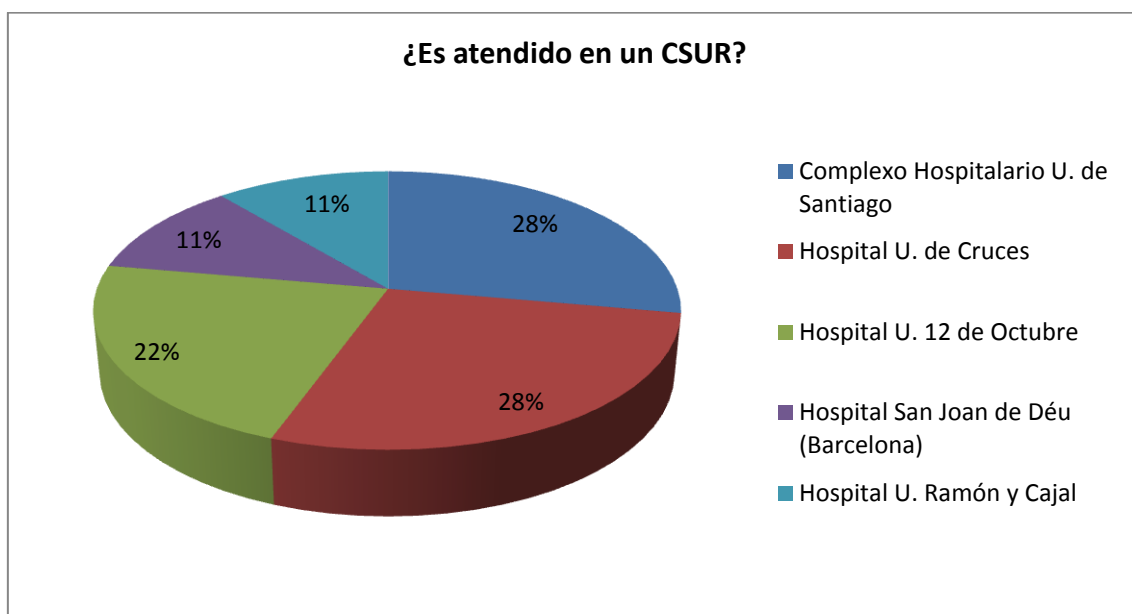


Figura 9. Distribución por hospitales de los pacientes atendidos en un centro, servicio o unidad de referencia (CSUR) en enfermedades metabólicas

El 55% (n=22/40) de los encuestados que acudían a consultas indicaron ser atendidos en un centro diferente a los 5 centros de referencia indicados en la pregunta anterior, el 86,36% (n=19/22) fueron atendidos en centros públicos (hospitalarios o centros de especialidades). La relación de centros y el número de encuestados atendidos en cada uno de ellos se especifica en la Tabla 14.

Tabla 14. Pacientes atendidos en centros sanitarios no pertenecientes a un CSUR.

Otros centros sanitarios		n (%)
Hospital Publico	C. H. U. Insular-Materno Infantil de Canarias (Las Palmas)	2 (9,09%)
	Complejo Hospitalario de Navarra	2 (9,09%)
	Hospital Niño Jesús (Madrid)	2 (9,09%)
	Hospital Universitario Río Hortega	2 (9,09%)
	Complejo Hospitalario de Ourense	1 (4,54%)
	Hospital de Txagorritxu (Vitoria)	1 (4,54%)
	Hospital General de Castellón	1 (4,54%)
	Hospital Universitario La Paz (Madrid)	1 (4,54%)
	Hospital la Ribera (Alzira)	1 (4,54%)
	Hospital Materno Infantil de Málaga	1 (4,54%)
	Hospital Torrecardenas de Almería	1 (4,54%)
	Hospital Universitario de Albacete	1 (4,54%)
	Hospital Universitario de Canarias (Santa Cruz de Tenerife)	1 (4,54%)
	Rafael Méndez (Lorca)/Hospital de la Arrixaca (Murcia)/Hospital General de Valencia	1 (4,54%)
Centro de especialidades (Sanidad pública)	Bola azul (Almería)	1 (4,54%)
Hospital Privado	Clínica Creu Blanca (Barcelona)- Hospital Dexeus (Barcelona)	1 (4,54%)
	Clínica Tecma	1 (4,54%)
	Sanitas	1 (4,54%)
Total encuestados		22 (100%)

La mayoría de los afectados no han estado hospitalizados en los últimos 2 años debido a su enfermedad (n=40/50; 80%), el 12% (n=6/50) ha estado hospitalizado una vez y únicamente el 6% (n=3/50) varias veces. De los 42 encuestados que indicaron haberse realizado pruebas y/o exploraciones médicas realizadas al menos una vez en los dos últimos

años por motivo de la enfermedad destacaron los análisis biológicos o bioquímicos (n=39/42; 92,86%), ecografías (n=34/42; 80,95%) y en menor medida las imágenes especializadas tipo escáner o resonancias (n=12/42; 28,57%). Otras pruebas diagnósticas menos frecuentes se detallan en la Figura 10. Ningún encuestado se realizó impedanciometrías o vestibulometrías. Entre otras pruebas realizadas dos encuestados indicaron la realización de “colonoscopia”, otro afectado indica “prueba de la fibrosis quística, test del sudor, pruebas alérgicas, etc. mientras estuvo ingresado antes del diagnóstico”, otro “gastroscopia” y uno la realización de “densitometría”.

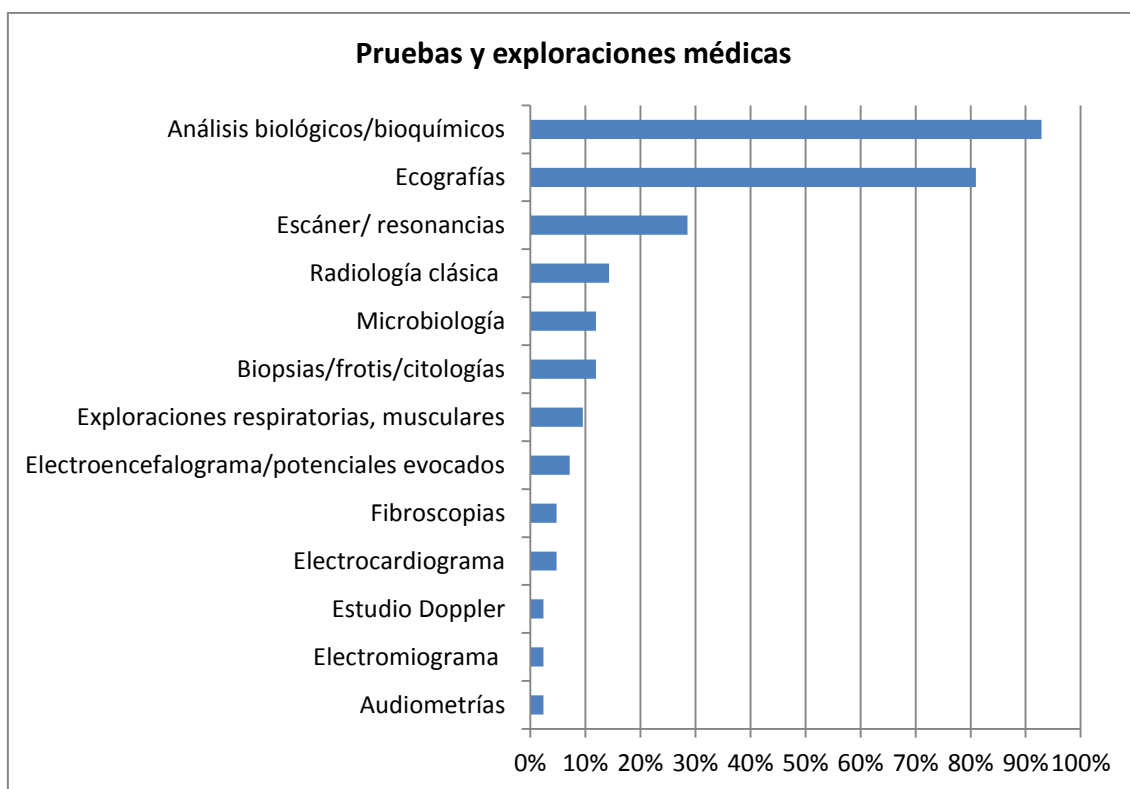


Figura 10. Pruebas o exploraciones realizadas al menos una vez en los últimos 2 años por motivo de la IHF.

En los últimos 2 años el 68% de los encuestados (n=34/50) no se ha tenido que desplazarse fuera de su provincia, para realizar diagnósticos, recibir tratamientos o acceder a la medicación que precisa (el afectado o alguien en su lugar). En cambio el 16% (n=8/50) ha necesitado desplazarse de provincia 5 veces o más y el 6% (n=3/50) en menos de 5 ocasiones. Un 6% (n=3/50) no ha podido desplazarse aunque si lo ha necesitado (Figura 11).

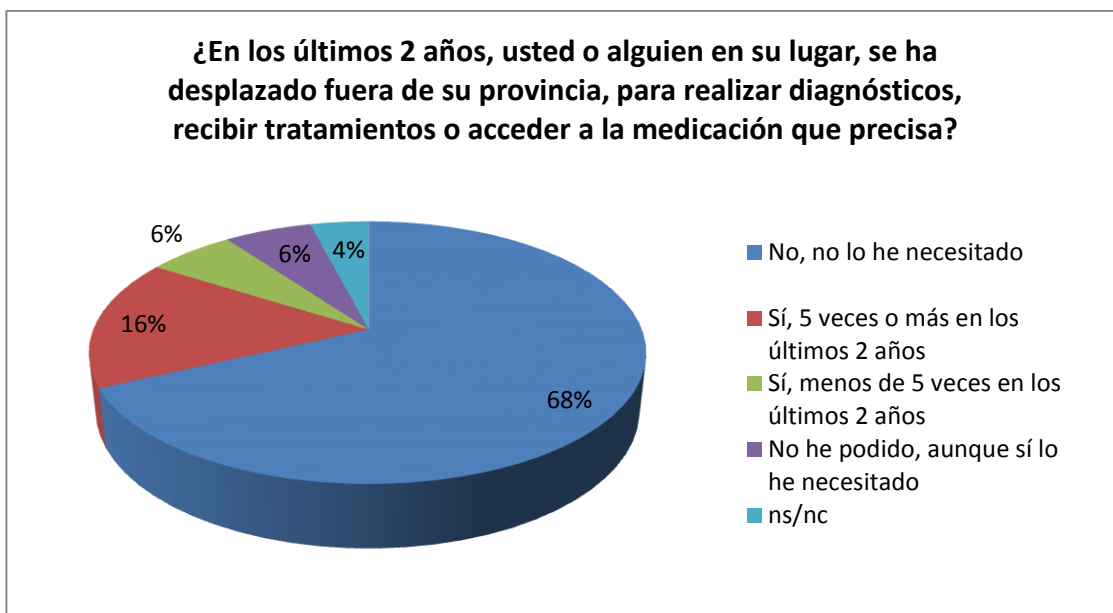


Figura 11. Situación con respecto a la necesidad de desplazamiento de provincia para la atención médica en los dos últimos años por motivo de la enfermedad.

De los 11 encuestados que indicaron desplazamientos fuera de su provincia y los 3 encuestados que no han podido aunque lo hayan necesitado, el municipio de desplazamiento mayoritario fue Madrid, principalmente desde Castilla y León (dos encuestados se desplazaron desde Burgos y otro desde Salamanca). A Santiago de Compostela dos encuestados se desplazaron desde la provincia de Pontevedra, concretamente desde la ciudad de Vigo. Otros desplazamientos fueron de Granada a Málaga, de Murcia a Valencia, de Huelva a Sevilla y de Guipúzcoa a algún municipio de Vizcaya (no especificado). Un encuestado de Navarra se desplazó a Estados Unidos para el análisis genético. Otros encuestados de Castellón, Orense o Almería no indicaron el municipio de desplazamiento. Otro encuestado que indicó que no ha tenido que desplazarse (residente en un municipio de Vigo), indicó en comentarios desplazamiento a Santiago de Compostela.

- PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA PERCEPCIÓN DEL AFECTADO HACIA LA ATENCIÓN SANITARIA Y LOS PROFESIONALES.

Con respecto al trato recibido por los profesionales sanitarios como consecuencia de la enfermedad, la gran mayoría ha sentido un trato inadecuado, principalmente debido a la falta de conocimientos sobre la enfermedad (n=36/50; 72%). Únicamente un 4% (n=2/50) ha

recibido este trato inadecuado por otras causas relacionadas con la enfermedad (aspecto físico, dificultades de comunicación, comportamiento asociado a la enfermedad). Un 6% (n=3/50) ha percibido un trato inadecuado por causas no estrictamente relacionadas con la enfermedad (saturación, inseguridad, miedo, etc.) y otro 6% (n=3/50) tanto por causas relacionadas con la enfermedad como por otras causas. Por el contrario un 18% (n=9/50) nunca ha tenido un trato inadecuado por parte de los profesionales sanitarios debido a la IHF (Figura 12)

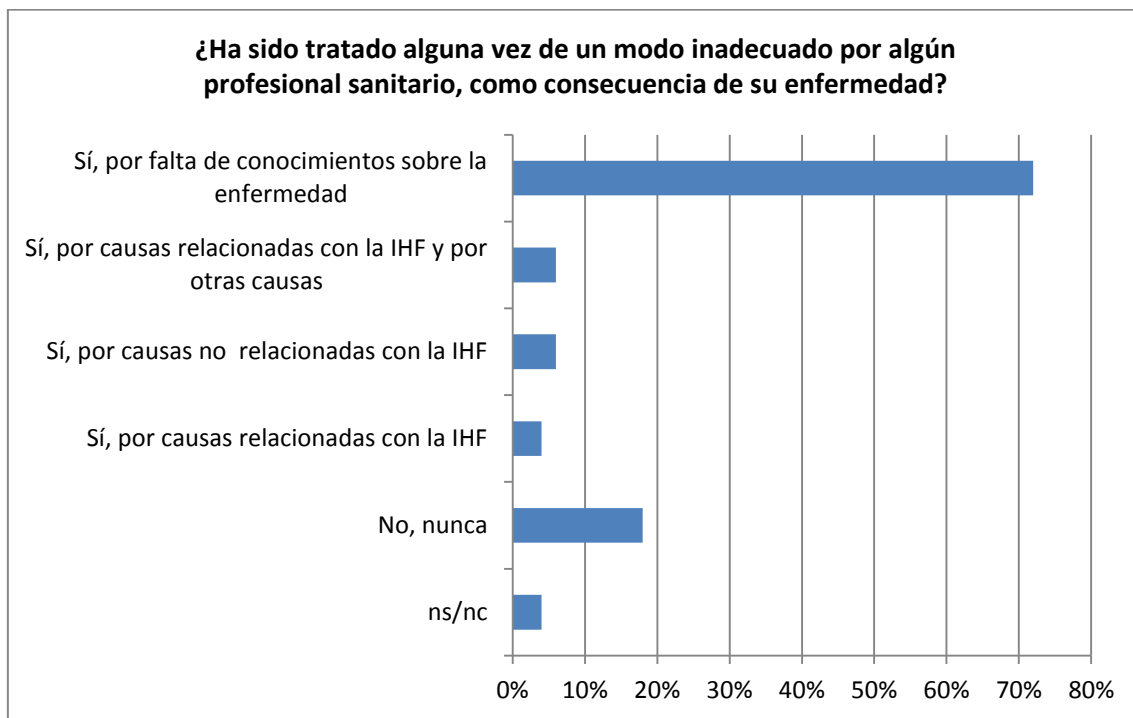


Figura 12. Motivos de haber recibido un trato inadecuado por parte de los profesionales sanitarios.

Las causas del trato inadecuado fueron múltiples y han dado lugar a varios comentarios en la pregunta de texto libre. Los 14 comentarios de personas que habían recibido un trato inadecuado se categorizamos en 4 grupos: un 42,86% están relacionadas con falta de conocimiento sobre la composición de los medicamentos (n=6/14) y el resto están relacionadas con errores o retrasos en el diagnóstico (n=3/14; 21,43%), falta de información de los alimentos aptos/no recomendados (n=3/14; 21,43%) o confusión con otras patologías (n=3/14; 21,43%). Dichos comentarios se citan a continuación:

1. Comentarios sobre discriminación de los profesionales sanitarios por falta de conocimientos sobre la enfermedad:

“36 años yendo al especialista equivocado. Mi médico de cabecera me indicó que tomará lo que había comido hasta ahora y con lo que había sobrevivido hasta ahora teniendo en sus manos el informe genético realizado en Estados Unidos”

“Han sido muchos los médicos, farmacéuticos que no tenían muy claro que podía tomar o no una persona con intolerancia a la fructosa porque no habían escuchado nunca eso. Han sacado el libro donde miran los componentes de los medicamentos, y claro entre que yo no soy una experta de cuantos tipos de derivados de azúcares (sorbitol, sacarosa,...) no puedo yo tomar y el desconocimiento del médico, siempre me quedo con la duda de si estaré tomando el medicamento adecuado por mi intolerancia”

“Cuando estuvo ingresado antes de detectarle la enfermedad, le hicieron un montón de pruebas y nos dieron el alta en lactantes de pediatría diciendo que era un problema de conducta y nos derivaron a un psiquiatra infantil. Ante mi incredulidad y viendo que las transaminasas continuaban altas, insistí y derivaron a mi hijo a digestivo del hospital de cruces. Esos especialistas fueron los que (cuando tras una analítica donde detectaron fructosa en sangre/orina) decidieron enviarlo a genética a Oporto y tras dos meses de espera nos confirmaron que nuestro hijo menor padecía IHF”

“En el año 75 no había mucha información pero es que a lo largo de mi vida me encontrado siempre con la misma dificultad. Te miran raro o te dicen que lleves una dieta de Celiacos. Una doctora especialista en enfermedades metabólicas me aconsejó tomase alimentos para celiacos por provenir del maíz o arroz. Pero tales productos como los cereales de la marca "Schar" llevan azúcar”

“No hacían caso al comentarles mi enfermedad y no pensaban mirar la composición de lo que me iban a poner en ese momento (urgencias)”

“Le dieron leche de continuación que contenía sacarosa. Con respecto a los medicamentos, de entrada se pautan sin la seguridad de que estén libres de F/S/S (Fructosa, sacarosa y sorbitol)”

“La alergóloga que le provocó la hipoglucemia, le hizo las pruebas en una clínica privada sin medios para tratar los posibles efectos. Tuvimos que llevarla en el 112 al hospital”

“En Burgos el diagnóstico fue imposible, si no vamos a Madrid mi hija no viviría hoy. Un calvario”

“Muchos profesionales restan importancia a la situación. En mi opinión, muchos creen que es igual que la malabsorción a la fructosa. No son conscientes de las consecuencias que puede provocar una mala praxis”

“Recetar medicamentos no permitidos. Negarse a la atención médica”

“En urgencias hospitalarias, me han prescrito tratamientos no aptos (con sacarosa) a pesar de haber comentado que excipientes no podía tomar e indicar que el Vademecum® puede no estar actualizado”

“En la sanidad pública en partes de ingreso hospitalario por cólicos seguían sin atenderme, simplemente me decían que era una colon irritable sin hacerme ninguna prueba, ni un simple análisis de sangre”

2. Comentarios en encuestados que indican discriminación por falta de conocimientos sobre la enfermedad y por causas no estrictamente relacionadas con la enfermedad (saturación, inseguridad, miedo, etc.):

“Muchos sanitarios tienen la falsa creencia (por desconocimiento/prejuicios) de que mis problemas autoinmunes son mentales, lo cual ha conllevado que el día que tuvieron que operarme de urgencia por peritonitis, estuviera 10 horas muy dolorida en observación porque pensaban que quería llamar la atención (mi apendicitis tenía al menos una semana de evolución. Dado que estoy más que acostumbrada a sufrir dolor abdominal, creí que era un síntoma de la IHF)”

3. Comentarios en encuestados que indican discriminación por causas no estrictamente relacionadas con la enfermedad (saturación, inseguridad, miedo, etc.):

“A veces no se atreven a recetar nada por más explicaciones que se le han dado al médico. Hay mucho miedo a tratar a los niños que padecen este trastorno, no se confía en las explicaciones maternas”

Por otro lado, hubo tres comentarios en encuestados que habían indicado que nunca habían sentido un trato inadecuado o no saben/no contestan:

“Más que un trato inadecuado, cuando acudimos en ocasiones a urgencias o está algún médico sustituto, desconoce las pautas a seguir de la enfermedad”

“Nunca fui tratada de manera inadecuada. Es más, por regla general se asustan tanto de lo que tengo que todo lo que haga falta y más me lo dan”

“Desde que soy un bebe, no me gusta el sabor dulce. Cuando era un bebe y mi madre empezó a darme papillas dulces, no me gustaban y tenía diarreas. En una ocasión tuve un episodio de deshidratación severa. Mi madre me lo ha contado varias veces. A partir de ese momento dejo de darme frutas o cosas dulces. Siempre he sido bajito y el pediatra me intentaba ayudar para fomentar el crecimiento”

De manera general, casi la mitad de los encuestados (n=24/50; 48%) estaban satisfechos con la atención sanitaria que recibe por motivo de su enfermedad, aunque un 36% (n=18/50) no lo estaba y el 16% (n=8/50) no sabe o no contesta.

La mayoría de los menores de 16 años estaban satisfechos con la atención sanitaria recibida (n=15/24; 62,5%), no así en el caso de los adultos (n=9/26; 34,61%) (diferencia no estadísticamente significativa, $p > 0,05$)

Del total de encuestados, 27 indicaron en comentarios los motivos por los que estaban satisfechos o insatisfechos con la atención sanitaria que reciben. La mayoría de ellos (n=17/27; 62,96%) manifestaban problemas relacionados con la falta de conocimiento de la enfermedad por parte de los profesionales sanitarios (médicos, dietistas/nutricionistas, etc.) a pesar de que algunos de ellos si estuviesen satisfechos con la atención sanitaria recibida. La falta de investigación fue otro de los motivos recurrentes (Tabla 15)

Tabla 15. Motivos de satisfacción o insatisfacción con la atención sanitaria recibida.

Satisfacción con la atención recibida		Necesidades no cubiertas	Falta de conocimiento profesionales sanitarios	Falta de investigación	Otros motivos
Si	24 (48%)	6 (100%)	5 (29,41%)	1 (33,33%)	2 (40%)
No	18 (36%)	0 (0%)	11 (64,71%)	2 (66,67%)	2 (40%)
ns/nc	8 (16%)	0 (0%)	1 (5,88%)	0 (0%)	1 (20%)
Total	50 (100%)	6 (100%)	17 (100%)	3 (100%)	5 (100%)

1. De los encuestados que sí estaban satisfechos con la atención sanitaria, en muchos casos a pesar de estar satisfechos también manifestaban falta de conocimiento sobre la enfermedad, falta de investigación, etc.:

“A estas alturas de la enfermedad (y teniendo en cuenta el buen estado general del paciente respondiendo a una dieta controlada) lo que necesitamos es un seguimiento del paciente a partir de análisis de sangre (más incluso que la ayuda de nutricionistas). En este sentido, la atención sanitaria atiende esa demanda fundamental”

“Acabamos de empezar con nutricionista del Ramón y Cajal, todavía está verde el tema creo”

“Ahora empiezan a hacerme un riguroso chequeo, después de años sin valorarlo ya que iba al especialista equivocado”

“Ahora sí, desde que voy a la clínica privada estoy muy satisfecha. Mi estado de salud ha mejorado muchísimo”

“Aunque creo que se debería profundizar en el conocimiento de la enfermedad y facilitarse alimentación en los supermercados y medicamentos en las farmacias adecuados para ella. Sería muy necesario especificar adecuadamente los tipos de azúcares de los alimentos y los excipientes de los medicamentos, así como mayor conocimiento de la enfermedad por el personal sanitario en general”

“Aunque creo que se debería profundizar en el conocimiento de la enfermedad y facilitarse en los supermercados y las farmacias, una alimentación y medicamentos adecuados para ella. Especificar adecuadamente los azúcares de los alimentos y sus excipientes así como mayor conocimiento del tema entre el personal sanitario general”

“CONSIDERO QUE ESTAMOS BIEN ATENDIDOS EN MADRID. Mi hija está bien controlada desde su diagnóstico en Madrid desde hace 12 años”

“Creo que en la unidad del metabolismo el doctor nos explica bastante bien lo relativo a pruebas médicas que necesita y su tratamiento. Lo que no es tan bueno es el tratamiento de los dietistas que en mi opinión no saben responder ni ellos muchas veces cuando les consultas

sobre alimentos o componentes o ingredientes que llevan algunos alimento, en numerosas ocasiones les consultas si los pacientes pueden tomar determinados alimentos y no lo saben”

“Estoy satisfecha ya que me realizan controles anualmente sin ningún problema aunque pienso que hay mucho desconocimiento de la enfermedad por lo que creo que deberían investigar. Por otro lado, a la hora de estar ingresado/urgencias deberían atender (escuchar) más al paciente cuando cuenta la enfermedad ya que no es la primera vez que van a ponerme algo que no puedo tomar”

“Por la rapidez en el diagnóstico y pronta atención en la unidad específica”

“SÍ DE MOMENTO PORQUE ACABO DE EMPEZAR”

2. Como es lógico, la mayoría de los comentarios procedían de los encuestados que no estaban satisfechos con la atención sanitaria recibida con motivo de la enfermedad:

“Cada vez que acudo al especialista me atiende uno distinto cada vez. Nunca me dicen lo mismo, se contradicen mucho. No están lo suficientemente informados sobre la enfermedad y no saben contestarme a la mitad de preguntas que hago, entre otras muchas cosas”

“Desconocimiento de la enfermedad”

“Falta de conocimientos de los profesionales”

“Hay muy poco conocimiento sobre la misma”

“He ido a varios médicos que no sabían que hacer conmigo”

“La doctora pesa a la niña con ropa, no nos ha proporcionado en ningún momento lista de alimentos diferentes a la tabla dada a todos los pacientes con la misma enfermedad y bajo mi punto de vista poca investigación sobre el tema. Después de pedirle que nos hiciera un menú tipo, no lo realizó, teniendo que pagar de modo privado a una nutricionista para que nos orientase”

“No he dado con nadie que sepa exactamente lo que hace, lo que necesito para que todo mi cuerpo se encuentre bien y sano. Cuando dices que tienes intolerancia a la fructosa, sacarosa y sorbitol se limitan a tendrás que buscar a alguien que sepa yo no sé, o a hacer informes sobre su criterio, o veamos si este medicamento no lleva nada de eso. No existe una atención real a esta enfermedad al menos para mí”

“No, hay muy poca investigación acerca de la enfermedad”

“Nos gustaría q nos derivasen a una unidad especializada y nos están dando largas”

“Por el desconocimiento que hay de la IHF”

“Porque no se conoce nada de esta enfermedad en mi ciudad. Mi dietista/nutricionista es la única que conoce su funcionamiento”

“Porque no tienen ni idea. Ni saben dónde mandarte ni saben que dieta darte ni nada de nada”

“Sería mejor que médico de cabecera conociera mejor la enfermedad y los medicamentos adecuados. Además, existe cierta dificultad para conseguir vitaminas sin fructosa. Tampoco recibimos una atención adecuada por parte de la nutricionista del hospital, que desconocía la enfermedad. Por último, la información que se nos traslada es bastante limitada”

“Únicamente me siento segura con el equipo que lleva mi caso en la consulta de endocrinología. En el resto de servicios noto un gran desconocimiento de la patología”

3. Los encuestados que no sabían o no han contestado si están o no satisfechos con la atención sanitaria recibida con motivo de la enfermedad, también han indicado un par de comentarios semejantes al de los otros grupos de encuestados:

“A todos los médicos que yo he contado mi caso les ha sonado a chino. Mi primer especialista en digestivo me recomendó comer fruta y más verdura. Cosa que no hice, claro. Tengo aversión al dulce”

“Seguimos teniendo muchas dudas sobre alimentos, medicamentos, relación enfermedad/hígado graso/hipercolesterolemia...”

5.1.6. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LOS GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

Según la valoración subjetiva de los encuestados, el porcentaje de los ingresos del núcleo familiar (del total de ingresos del hogar) que se destinan, por término medio, a gastos relacionados con la atención a la enfermedad (incluyendo tratamientos, especialistas, fármacos, alimentos dietéticos, etc.) fueron en su mayoría menores del 10% del ingreso anual del núcleo familiar (n=19/50; 38%), seguidos por gastos entre un 10-20% (n=11/50; 22%).

Aunque hay un porcentaje elevado de encuestados que desconocían dicho dato o no contestaban (n=11/50; 22%). El resto se resumen en la Figura 13. No se ha encontrado correlación entre la edad y el porcentaje de ingresos destinados a la enfermedad.

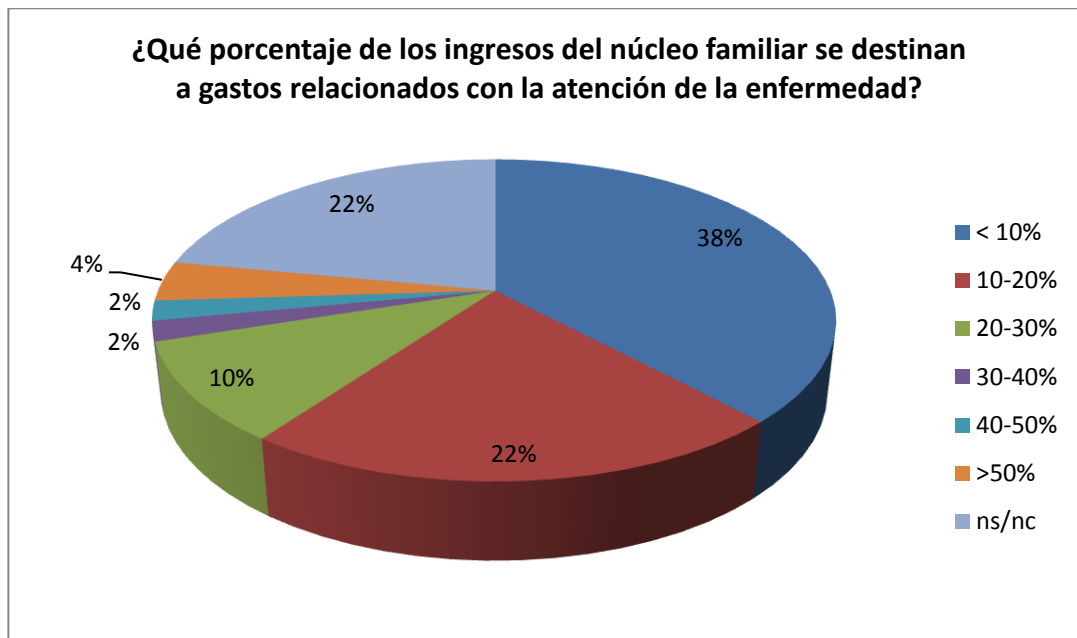


Figura 13. Ingresos del núcleo familiar destinados a gastos relacionados con la atención de la enfermedad

De las partidas que se destinan a los gastos derivados de la enfermedad más del 90% de los encuestados indicaban, de manera subjetiva, que lo destinan a gastos relacionados con alimentos dietéticos o específicos para IHF (n=38/42; 90,48%). La adquisición de los medicamentos supuso un gasto para más del 70% de los encuestados (n=30/42; 71,43%) y el tratamiento médico o atención sanitaria supuso la tercera causa de gasto (n=18/42; 42,86%) (Tabla 16)

Tabla 16. Partidas destinadas a gastos relacionados con la enfermedad.

Partidas	n (%)
Alimentos dietéticos/específicos para IHF	38 (90,48%)
Adquisición de medicamentos y otros productos sanitarios	30 (71,43%)
Tratamiento médico/atención sanitaria	18 (42,86%)
Apoyo o asistencia personal	1 (2,38%)
Transporte (incluyendo la adaptación de su vehículo)	1 (2,38%)
Ayudas técnicas/ortopedia	0 (0%)
Adaptación de vivienda	0 (0%)
Total encuestados	42

Entre otras partidas especificadas en comentarios, se indicaron gastos relacionados con la elaboración artesanal de alimentos específicos o el consumo de alimentos “más naturales y por tanto más caros” y la atención sanitaria privada:

“Estuvimos años haciendo pan de maíz y de arroz. Compramos amasador profesional y no lo pagaron porque dijeron que no eran muletas o gafas etc. Y el pan era horrible de malo”

“En cuanto a los alimentos intento tomar lo más saludable que por lo general suele ser más caro. Pollo de corral, huevos de corral, carne en carnicería local, leche fresca. Arroz basmati que es más caro que el habitual por no contener nada de azúcares. Intento que mi alimentación sea lo más sana posible. Copos de maíz que no lleven azúcar, son más caros de lo habitual. Y vitamina C en fórmula magistral que es un gasto mensual que no cubre la seguridad social y que en la farmacia varían el precio cada dos por tres.

“Médicos privados”

5.1.7. PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL USO DE RECURSOS

Más de la mitad de los encuestados (n=28/50; 56%) acudieron y/o pertenecían a alguna asociación de pacientes para personas con su misma enfermedad o que agrupe a diferentes enfermedades, mayoritariamente como socios. Un 42% (n=21/50) no pertenecía a ninguna asociación de pacientes (Figura 14)

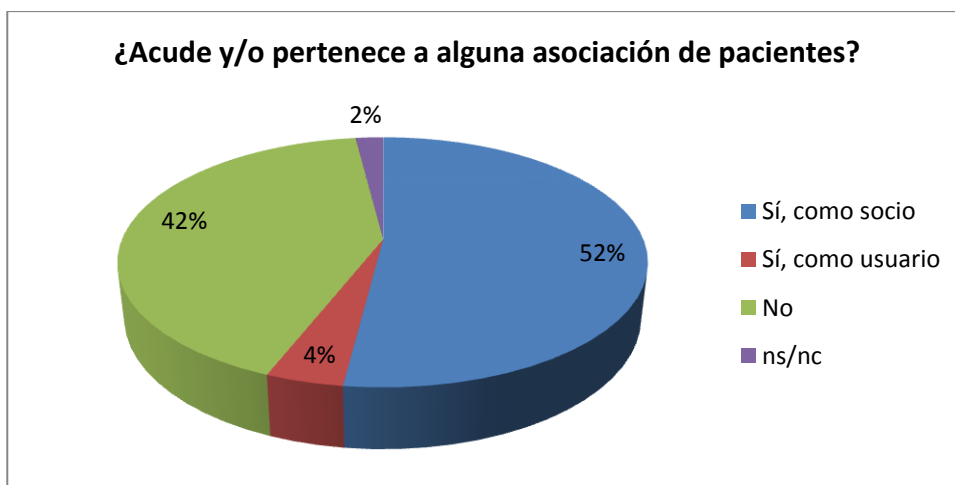


Figura 14. Pertenencia a asociaciones de pacientes.

La mayoría de los niños (en su caso, sus padres) pertenecían a una asociación como socios o usuarios (n=18/24; 75%), no ocurriendo lo mismo en el caso de los adultos, donde únicamente pertenecen a la asociación el 38,46% (n=10/26) (diferencia estadísticamente significativa, p=0,013)

La asociación a la que pertenecían la mayoría de los encuestados es específica de la enfermedad, de los 28 encuestados que son socios o usuarios, 25 indicaron que pertenecían a la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF) (los otros tres no indicaron a que asociación pertenecen). La mayoría de ellos además estaban satisfechos con los servicios y actividades que ofrecía dicha asociación (n=25/28; 89,29%)

En el siguiente listado se citan los motivos indicados en el texto libre por los que los encuestados estaban satisfechos o insatisfechos con los servicios y actividades de la asociación a la que pertenecían, la mayoría de ellos han sido comentarios de agradecimiento hacia la asociación:

“Cuando tengo cualquier consulta/duda me la resuelven rápidamente. Especialmente estoy agradecida a Elsa Izquierdo que me ayudó mucho con mis múltiples dudas al principio sobre los alimentos que se podían o no tomar y hoy en día también cuando me surge alguna duda contacto con ella y me la resuelve rápidamente”

“Ha sido genial encontrar la asociación porque estaba muy asustado con mi diagnóstico que fue por casualidad. Estoy muy agradecido por la labor que realizan”

“Un apoyo genial, que hace 13 años no había y es importantísimo. Durante años intenté contactar con más personas con lo mismo y me costó mucho. Hoy en día supone un gran apoyo y una fuente imprescindible de información”

“La mejor ayuda, pautas y consejos que he recibido hasta ahora han sido gracias a la asociación. Seguramente sin ella todavía ahora, tras 4 años del diagnóstico, seguiríamos teniendo muchísimas más dudas sobre el día a día. La asociación nos ha ayudado a normalizar la enfermedad y a saber cómo proceder en cada momento”

“Un gran apoyo y fuente de información”

“El servicio que ofrece la asociación actualmente es muy bueno para lo pequeña que es, sobre todo a nivel informativo, pero somos muy pocos socios y requerimos de ayudas para divulgación, conocimiento e investigación de la enfermedad”

“El intercambio de información útil es frecuente, y la información que se maneja es de gran calidad”

“Informa de novedades y encuentros entre personas de la misma enfermedad”

“Soy nueva en la asociación y llevo muy poquito tiempo pero es lo mejor que me ha pasado en 40 años. Satisfecha (lamentablemente) porque hay un grupo de personas con las que me siento identificada y no tengo que lamentarme de mí misma por tener una enfermedad que nadie comprende sino la pasa, y no la respetan. Aunque actualmente hay asociaciones sobre enfermedades raras nunca había dado con la mía propia. Los servicios son excelentes, nos ayudamos unos a otros con nuestras experiencias alimentarias, correos con información muy útil y encuentros anuales, lo mejor. Además de tener un grupo de WhatsApp para estar en continuo contacto. Y resolver nuestras dudas, o comentar algo puntual”

“Proveen de mucha información valiosa sobre la enfermedad y pone en contacto a los afectados para compartir inquietudes o dudas sobre alimentos. Realiza Asamblea y encuentros anuales que son muy beneficiosos tanto para pacientes como para familiares”

5.1.8. PREGUNTAS RELACIONADAS CON LA PERCEPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL

La mayoría de los encuestados se ha sentido discriminado por motivo de la enfermedad (n=39/50; 78%) en una frecuencia variable (alguna vez, a menudo o continuamente), por el contrario un 20% (n=10/50) no se ha sentido discriminado nunca por este motivo. La distribución de las frecuencias en la discriminación se resume en la Figura 15.

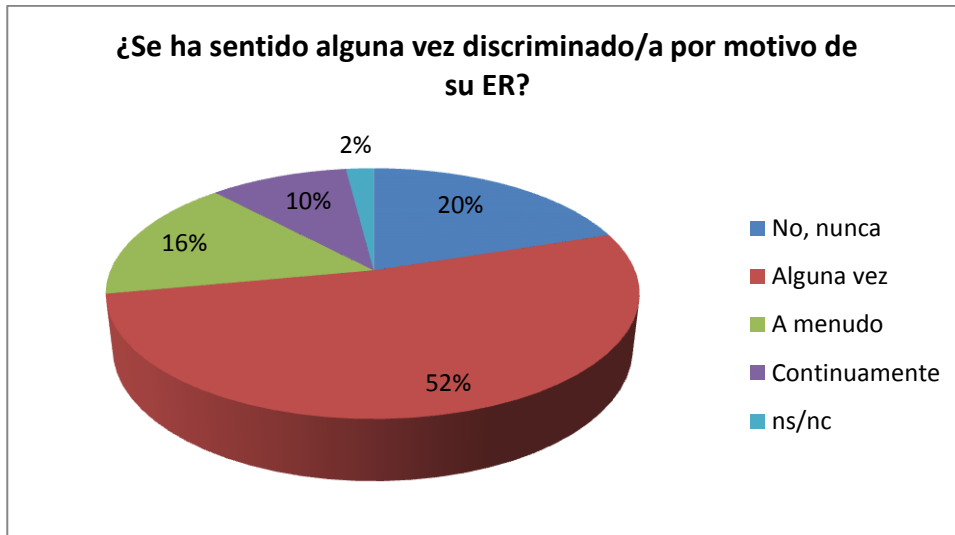


Figura 15. Percepción de discriminación por motivo de la enfermedad.

Si atendemos a la frecuencia de discriminación entre niños (menores de 16 años) y adultos (mayores de 16 años), en ambos grupos el ítem “alguna vez” es la frecuencia de discriminación más frecuente, aunque un grupo de adultos lo ha sentido continuamente, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad en ninguna de las contestaciones (Figura 16 y Tabla 17).

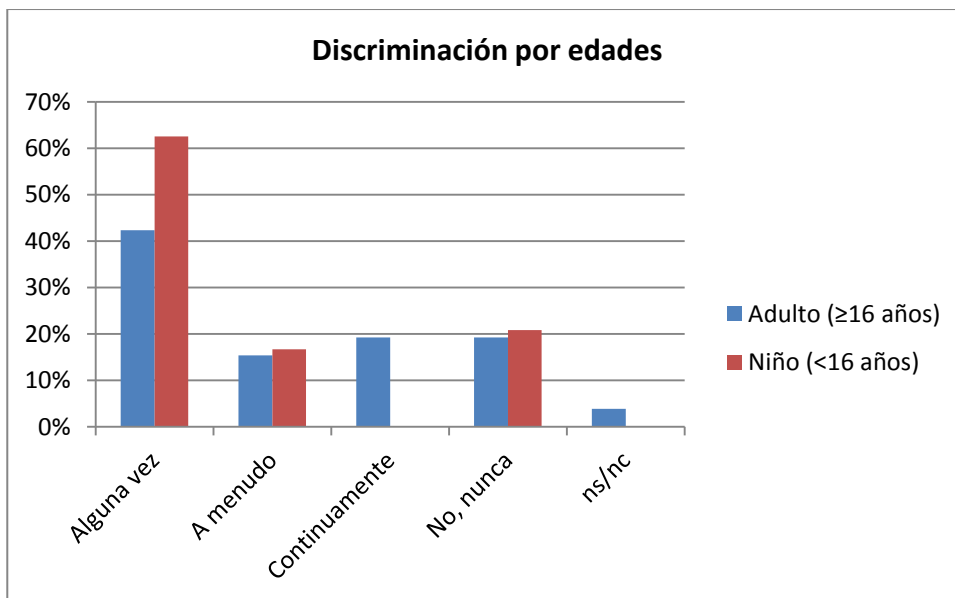


Figura 16. Discriminación por motivos de la IHF en niños y adultos.

Tabla 17. Discriminación por motivo de la enfermedad por edades

Discriminación	Total	Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
No, nunca	10 (20%)	5 (19,23%)	5 (20,83%)	> 0,05
Alguna vez	26 (52%)	11 (42,31%)	15 (62,5%)	> 0,05
A menudo	8 (16%)	4 (15,38%)	4 (16,67%)	> 0,05
Continuamente	5 (10%)	5 (19,23%)	0 (0%)	> 0,05
No sabe/No contesta	1 (2%)	1 (3,85%)	0 (0%)	> 0,05
Total encuestados	50 (100%)	26 (100%)	24 (100%)	-

Independientemente de la frecuencia o intensidad de la discriminación, el ámbito de discriminación más frecuente fue el relacionado con actividades de ocio o culturales (restaurantes, campamentos, excursiones) (n=31/40; 77,5%) seguido del ámbito escolar o formativo (comedor escolar, etc.) (n=22/40; 55%), sanitario (n=19/40; 47,5%) o actividades de la vida cotidiana (compra, tareas domésticas, etc.) (n=19/40; 47,5%). En menor medida se ha sentido una discriminación en el puesto de trabajo por motivo de la ER (n=6/40; 15%). No habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad, a excepción del ámbito laboral, que como es lógico no es contestado por los menores de 16 años (Tabla 18).

Tabla 18. Ámbito de discriminación por la IHF por edades.

	Total	Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
En ámbito sanitario	19 (47,5%)	12 (46,15%)	7 (29,17%)	> 0,05
En el ámbito escolar	22 (55,0%)	11 (42,31%)	11 (45,83%)	> 0,05
En el ámbito laboral	6 (15,0%)	6 (23,08%)	0 (0%)	0,012
En el ámbito ocio-cultural	31 (77,5%)	19 (73,08%)	12 (50%)	> 0,05
En la vida cotidiana	19 (47,5%)	12 (46,15%)	7 (29,17%)	> 0,05
Total encuestados	40	26	24	-

Cuando se indicó a los encuestados explicar el motivo de la discriminación como texto libre, 31 de ellos indicaron diferentes motivos, entre los que destacaron la falta de comida apta en restaurantes, menús escolares, campamentos, trabajo, etc. (n=10/31; n=32,26%), la sensación de que se quita importancia a la enfermedad entre amigos, familia, restaurantes, etc. (n=9/31; 29,03%), limitación a la hora de salir a comer fuera, realizar actividades de ocio, etc. (n=8/31; 25,81%) o la falta de productos específicos para la IHF (n=7/31; 22,58%). El resto de motivos fueron menores en frecuencia (Tabla 19).

Tabla 19. Clasificación de los motivos de discriminación por la IHF.

Motivos de la discriminación	n (%)
Falta de comida apta en restaurantes, menús escolares, campamentos, trabajo, etc.	10 (32,26%)
Quitar importancia a la enfermedad	9 (29,03%)
Limitación a la hora de salir, comer fuera, etc.	8 (25,81%)
Falta de productos específicos	7 (22,58%)
Imposibilidad de adecuar la dieta	4 (12,90%)
Desconocimiento de los profesionales	3 (9,68%)
Mal etiquetado	3 (9,68%)
Falta de medicamentos aptos para pediatría	1 (3,23%)
Tratar como alérgicos	1 (3,23%)
Total encuestados	31

Los comentarios de los encuestados sobre los motivos de discriminación se listan a continuación:

“Siempre tienes que comprar alimentos especialmente para ti, hacerte tu comida porque no puedes comer de lo que comen los demás, y siempre escuchas a la gente decirte lo mismo una y otra vez - por una vez no pasa nada- estoy cansada de tener que explicar por qué no puedo comer lo mismo que el resto y si no lo explico y digo que no quedo mal”

“No discriminado por la gente, sino por la falta de alimentos específicos para estos enfermos. Para celíacos hay muchísimos alimentos, dulces, etc. que pueden consumir. Para enfermos de IHF no hay nada específico en los supermercados”

“En restaurantes a veces no lo entienden y no te dan alternativas. La gente piensa que es como quien tiene alergia al polen. No le dan importancia, cuando es altamente tóxico y mortal para mí”

“En la sanidad pública no me atendían debidamente, ni siquiera cuando vivía en otra Comunidad autónoma. Tuve que ir a la sanidad privada para que simplemente me escucharan”

“Ningún productos especifica azúcares y en los restaurantes no tienen ni idea de que es la fructosa”

“Cumpleaños, restaurantes, etc.”

“El hecho de no comer nada dulce te limita algunas actividades sociales y culturales”

“No reconocer los síntomas y negación de la enfermedad”

“En la escuela nunca tienen en cuenta que lo que podemos comer puede ser igual de bueno y apetecible que lo de cualquier persona sin ningún problema. Nos tratan como enfermos con necesidad de realizar dieta de enfermo de hospital (comida hervida)”

“No disponibilidad de alimentos libres de fructosa”

“Alimentación”

“En ocasiones, cuando como fuera de casa (restaurantes, buffet...). Me siento mal la comida porque, como no soy yo la que la hago, no puedo controlar que ingredientes lleva. Esto me pasa desde pequeña (campamentos, cumpleaños...)”

“Cuando la niña está enferma por una simple amigdalitis o incluso un catarro es muy difícil encontrar medicamentos infantiles pues prácticamente todos llevan elementos prohibidos. Hay q recurrir a los de adultos y calcular la dosis en función de su peso”

“Existen dudas sobre la veracidad de la intolerancia hereditaria a la fructosa, la dieta parece contradictoria y la gente tiende a experimentar con alimentos no permitidos, o hacer la vista gorda con aditivos o algunos alimentos. La falta de información en las etiquetas de los alimentos complica muchísimo la compra”

“Se sienten diferentes. En cuanto a salidas a restaurantes, no entienden”

“Imposibilidad de adecuar su dieta”

“No siento la certeza de consumir los productos con seguridad, ya que siento que los ingredientes no son lo suficientemente explícitos. En negocios de restauración restan importancia a la hora de modificar los platos. Incluso en ocasiones digo que tengo alergia y no intolerancia para remarcar que es muy importante seguir las indicaciones”

“En los restaurantes al final siempre acabamos con el filete con patatas”

“Q no hay alimentos en restaurantes aptos para esta intolerancia”

“La mayor complicación surge en: restaurantes, campamentos, supermercados. Por la poca flexibilidad para ofrecer u obtener la comida adecuada (X2)”

“Nadie se preocupa por nosotros sobre todo en bar”

“Las personas que desconocen la IHF (incluidos sanitarios) creen que es una enfermedad psicológica”

“La imposibilidad de comer (en actos sociales, celebraciones,..) Ya que casi todo lleva azúcar”

“Por causa de la dieta, se la separa del resto de compañeros y se la incluye en el grupo de alérgicos”

“No creían que tenía la enfermedad y me obligaban a comer de todo. En los restaurantes y demás hay muy pocos menús adaptados a nuestra enfermedad”

“Imposibilidad de tener una dieta adecuada”

“Médicos de urgencias que no se atreven a diagnosticar al explicarles el problema del niño”

“Todo ser humano necesita una alimentación adecuada, sana para sentirse bien y crecer sano. En mis 40 años de vida aún me asombro de seguir en pie. De haber viajado tanto y estar relativamente bien. En cada uno de los ámbitos de mi vida me he sentido y me siento discriminada. Si voy al médico no sabe resolver mi duda, cuando era niña no tenía ninguna atención especial ni se preocupaban de si podía comer o no algo, y es más soy maestra, los maestros tenemos "un desayuno" o "aperitivo" al cual no puedo ni asisto porque no hay nada que pueda comer. En restaurantes, lógicamente no hay comida especial que no lleve algo de azúcar en su composición, en excursiones he adelgazado. Y a la hora de ir al supermercado es desesperante a veces. Mirando las etiquetas y pasando de largo por el pasillo de alimentos

sanos (para celíacos, vegetarianos, etc.) Además de mirarlo con envidia por no tener en una gran superficie la alimentación que necesito. Siempre con cierto miedo y reparo al que llevará”

“No tenían el conocimiento básico sobre lo que trata la enfermedad en cuanto a la elaboración de platos (restaurantes)”

“Por el desconocimiento en los profesionales sanitarios y la dificultad de encontrar alimentos adaptados”

Entre los aspectos que podrían mejorar en mayor medida la situación actual de los afectados destacaron el mayor conocimiento o formación de los profesionales sanitario (n=49/50; 98%), mayor investigación sobre la enfermedad (n=48/50; 96%), un mejor etiquetado de los alimentos (n=43/50; 86%) o alimentos específicos para la enfermedad (n=42/50; 84%). Otros aspectos que podrían mejorar la situación serían las ayudas económicas para la compra de alimentos dietéticos (n=29/50; 58%) o disponer de medicamentos para la enfermedad (n=27/50; 54%). Una mejor atención sanitaria fue importante para menos del 50% de los encuestados (n=24/50; 48%) (Figura 17).

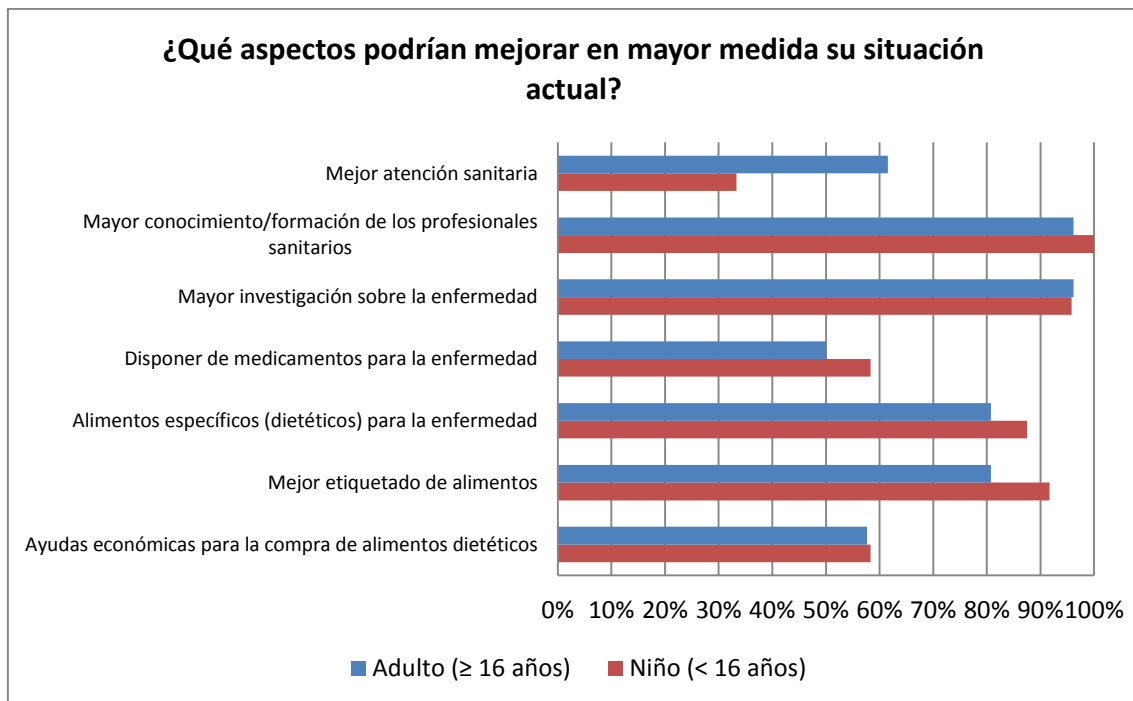


Figura 17. Aspectos para la mejora de la situación actual de los afectados.

Si atendemos a la diferencia entre los dos grupos de edad, mayor y menor de 16 años, únicamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en lo relacionado a la atención sanitaria, donde la mayoría de los adultos (n=16/26; 61,54%) indicaron que una mejor atención sanitaria mejoraría su situación actual, siendo ese porcentaje mucho menor en niños (n=8/24; 33,33%) (Tabla 20)

Tabla 20. Aspectos para la mejora de la situación actual por edades

	Total	Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
Mejor atención sanitaria	24 (48,0%)	16 (61,54%)	8 (33,33%)	0,046
Mayor conocimiento/formación de los profesionales sanitarios	49 (98,0%)	25 (96,15%)	24 (100%)	> 0,05
Mayor investigación sobre la enfermedad	48 (96,0%)	25 (96,15%)	23 (95,83%)	> 0,05
Disponer de medicamentos para la enfermedad	27 (54,0%)	13 (50,0%)	14 (58,33%)	> 0,05
Alimentos específicos (dietéticos) para la enfermedad	42 (84,0%)	21 (80,77%)	21 (87,5%)	> 0,05
Mejor etiquetado de alimentos	43 (86,0%)	21 (80,77%)	22 (91,67%)	> 0,05
Ayudas económicas para la compra de alimentos dietéticos	29 (58,0%)	15 (57,69%)	14 (58,33%)	> 0,05
Total encuestados	50	26	24	

Entre otros aspectos que podrían mejorar la situación actual del afectado se indicaron como texto libre:

“Investigación sobre posible cura con tratamiento con células madre”

“Obligación legal: En Restaurantes de ofrecer alternativas de alimentación a los intolerantes o alérgicos alimentarios. Y en etiquetado alimentario y médico indicar la composición detallada de los tipos de azúcar, excipientes y alérgenos que contiene el producto”

Con respecto a los medicamentos, entre las medidas que podrían mejorar en mayor medida la situación actual de los afectados destacaron por orden decreciente el mayor conocimiento de profesionales sanitarios sobre medicamentos aptos o no aptos (n=48/49; 97,96%), información más clara y accesible sobre excipientes permitidos y no permitidos (n=47/49; 95,92%), mayor número de medicamentos con excipientes permitidos (n=42/49; 85,71%) y mayor facilidad para la búsqueda de medicamentos aptos (n=40/49; 81,63%) (Figura

18). No encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad (Tabla 21)

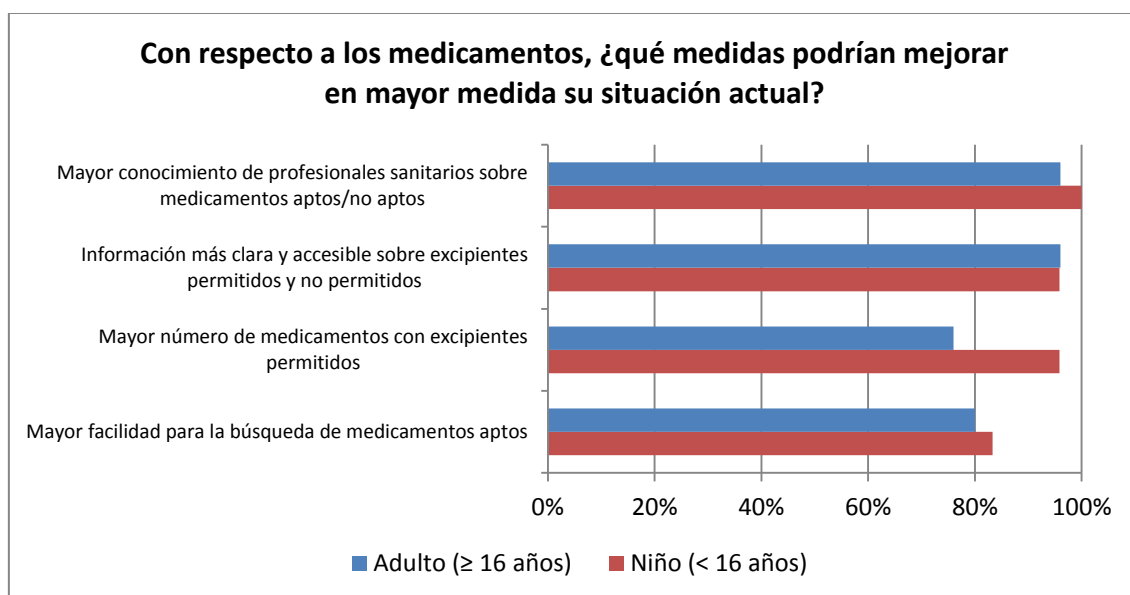


Figura 18. Aspectos sobre medicamentos para la mejorara de la situación actual.

Tabla 21. Medidas de mejora sobre medicamentos por edades.

	Total	Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
Mayor conocimiento de profesionales sanitarios sobre medicamentos aptos/no aptos	48 (97,96%)	24 (96,0%)	24 (100%)	> 0,05
Información más clara y accesible sobre excipientes permitidos y no permitidos	47 (95,92%)	24 (96,0%)	23 (95,83%)	> 0,05
Mayor número de medicamentos con excipientes permitidos	42 (85,71%)	19 (76,0%)	23 (95,83%)	> 0,05
Mayor facilidad para la búsqueda de medicamentos aptos	40 (81,63%)	20 (80,0%)	20 (83,33%)	> 0,05
Total encuestados	49	25	24	-

Entre las fuentes de obtención de información sobre temas relacionados con la enfermedad, la que consideraron más fiable fue el médico de AE (n=34/49; 69,39%) seguido de la asociación de pacientes (n=29/49; 59,18%). En menor medida consideraron una fuente fiable internet (n=19/49; 38,78%) o el dietista o nutricionista (n=18/49; 36,73%). Únicamente consideraron como fuente fiable de información al farmacéutico o al médico de AP el 8,16% de los encuestados (n=4/49). Las redes sociales o el personal de enfermería supusieron un porcentaje pequeño (n=2/49; 4,08% y n=1/49; 2,04% respectivamente). Ningún encuestado

consideró como fuente fiable de información sobre la enfermedad la televisión, radio o noticias en periódicos u otros profesionales sanitarios (Tabla 22).

Tabla 22. Fuentes de obtención de información por grupos de edad

	Total	Adulto (≥16 años)	Niño (<16 años)	p
Médico AE	34 (69,39%)	14 (56%)	20 (83,33%)	0,038
Asociaciones de pacientes	29 (59,18%)	12 (48,0%)	17 (70,83%)	> 0,05
Internet	19 (38,77%)	11 (44,0%)	8 (33,33%)	> 0,05
Dietista/Nutricionista	18 (36,73%)	9 (36,0%)	9 (37,5%)	> 0,05
Farmacéutico	4 (8,16%)	1 (4,0%)	3 (12,5%)	> 0,05
Médico de AP	4 (8,16%)	2 (8,0%)	2 (8,33%)	> 0,05
Redes sociales	2 (4,08%)	2 (8,0%)	0 (0,0%)	> 0,05
Personal de enfermería	1 (2,04%)	0 (0,0%)	1 (4,17%)	> 0,05
Otros profesionales sanitarios	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Televisión, radio o periódicos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Total encuestados	49	25	24	-

Si atendemos a los dos grupos de edad, la única diferencia estadísticamente significativa fue aquella relativa al médico especialista como fuente de información, donde en niños es de un 83,33% (n=20/24) y en adultos un 56% (n=14/25) (p< 0,05), en el resto de fuentes de información no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad (Figura 19).

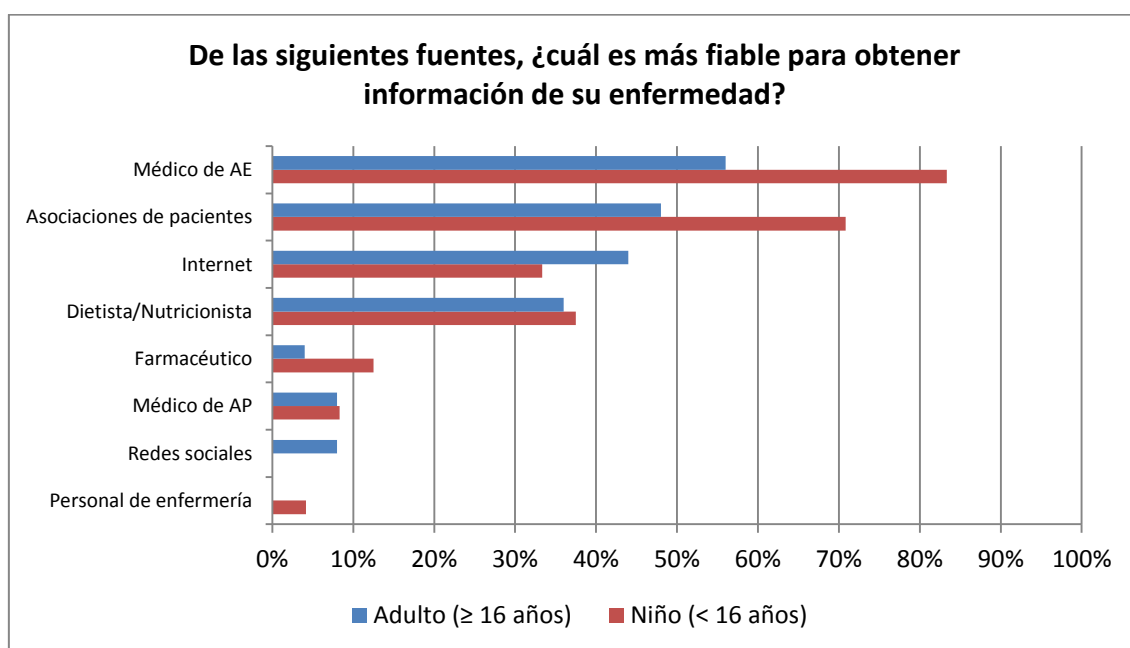


Figura 19. Fiabilidad de las fuentes de información.

Algunos de los comentarios en texto libre que se han respondido en este apartado se citan literalmente a continuación:

“En mi caso ya he comentado anteriormente que Elsa Izquierdo me ha ayudado muchísimo en todos los aspectos. Muchas gracias. Mi pediatra de la sanidad privada”

“No tienen ni idea”

“Principalmente mi propio gusto y olfato”

“Son tan pocos los afectados por la enfermedad, que (en nuestro caso al menos) son los padres los que investigan a partir de diversas fuentes qué incluir o no en la dieta”

“Otros afectados”

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADAS CON LA SALUD:

Con respecto a la CVRS, los resultados de niños y adolescentes, y adultos de los cuestionarios EQ-5D-Y y EQ-5D respectivamente, se resumen en la Tabla 23. El 54% de los encuestados (n=27/50) no tuvo ningún problema en ninguna de las dimensiones estudiadas, siendo este porcentaje semejante en adultos (n=14/26; 53,85%) y niños (n=13/24; 54,17%). La mayoría de los encuestados no tuvo problemas de movilidad (n=24/24; 100% frente a n=25/26; 96,15% en niños y adultos respectivamente) ni tampoco en el cuidado personal (100% en ambos grupos). Aunque en las actividades cotidianas la mayoría no tuvo ningún problema hay un porcentaje de encuestados que denotan algunos problemas para su realización (n=5/24; 20,83% y n=7/26; 26,92% en niños y adultos respectivamente). Por otro lado, se encuentran peores resultados en la percepción de dolor o malestar donde un 25% de los niños (n=6/24) y el 34,61% de los adultos (n=9/26) padecieron dolor o malestar moderado, e incluso un 11,54% de los adultos lo padecía de manera intensa (n=3/26). En cuanto a la ansiedad o depresión un 41,67% de los niños (n=10/24) y el 23,08% (n=6/26) de los adultos se sintieron moderadamente ansiosos y/o depresivos y un pequeño porcentaje con un grado intenso (n=1/24; 4,17% y n=3/26; 11,54% respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los ítems agrupando las respuestas en niños/adolescentes y adultos (mayores de 18 años).

El resultado del EVA del estado de salud global (escala de 0 a 100) obtuvo un valor medio de 74,84 (18,86) (Md=80 y RIQ=20). Si analizamos la escala por separado de niños y adultos su valor medio fue de 81,33 (13,06) (Md=80 y RIQ=15) y 68,85 (21,51) (Md=70 y RIQ=40) respectivamente, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La correlación entre la edad y el valor de EVA no fue estadísticamente significativa ($\rho = -0,265$; $p = 0,063$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y la calidad de vida ($p > 0,05$), pero sí entre los pacientes cuyo diagnóstico fue confirmado antes de los 3 años de la aparición de los primeros síntomas [$n=31$; EVA medio= 79,10 (16,47); (Md=80 y RIQ=20)] o después de los 3 años [$n=15$; EVA medio= 67,67 (19,07); (Md=70 y RIQ=35)] ($p < 0,05$)

Debido a que la escala EQ-5D-Y solo 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 niños de 8-18 años ($n=14$) fue de 81,07 (13,61) (Md=80 y RIQ=20). Si lo comparamos con el dato de adultos, la diferencia no es estadísticamente significativa ($p > 0,05$). La correlación entre el EVA y la edad a partir de los 8 años tampoco fue estadísticamente significativa ($\rho = -0,234$; $p = 0,146$). Con estos rangos de edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y calidad de vida, y el diagnóstico confirmado antes y después de los 3 años, pero sí entre la edad y el diagnóstico confirmado entre 1-3 años desde la aparición de los primeros síntomas ($p < 0,05$) [88,57 (10,69) (Md=90 y RIQ=20) en los que tenían un diagnóstico entre los 1-3 años y 70 (18,80) (Md=70 y RIQ=35) entre los que lo obtuvieron en otros periodos].

El índice de valores o tarifa social de valores del total de encuestados fue de 0,845 (0,19) (Md=1 y RIQ=0,32), siendo el valor de los adultos de 0,822 (0,22) (Md=1 y RIQ=0,32) y el de los menores de 18 años 0,870 (0,15) (Md=1 y RIQ=0,26). El valor complementario al IS (100-IS) fue de 94,20 (7,45) (Md=100 y RIQ=11) para toda la población encuestada. Siendo dicho valor en los adultos de 93,27 (8,60) (Md=100 y RIQ=15) y en los menores de 18 años de 95,21 (5,99) (Md=100 y RIQ=10). No encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre adultos y niños. La correlación entre la edad y el índice de valores y el complementario de IS no fue estadísticamente significativa ($\rho = -0,065$; $p = 0,653$ y $\rho = -0,066$; $p = 0,647$ respectivamente)

Tabla 23. Resultados de la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

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

5.1.9. COMENTARIOS FINALES A LA ENCUESTA

Se han respondido 17 comentarios como texto libre, principalmente fueron comentarios de agradecimiento, información sobre la enfermedad o la asociación, experiencias personales relacionadas con la enfermedad, preocupaciones sobre la dieta durante el embarazo o la herencia de la IHF a los hijos o reivindicaciones sobre la falta de

información sobre la enfermedad debida a la falta de conocimientos de los profesionales sanitarios:

“Me gustaría que de verdad esta encuesta merezca la pena y sirva para dar a conocer más esta enfermedad, por los que ya la sufrimos y por los futuros niños. Quiero ser madre y me preocupa muchísimo, los médicos que me han atendido hasta ahora no le dan la menor importancia cuando les pregunto sobre mi embarazo y mi dieta y por supuesto por mi futuro hijo al que le puedo transmitir mi enfermedad. Muchas gracias”

“Lo que noto en mi hijo de 3,6 años es cansancio e irritabilidad cuando está muy cansado debido a que aun siguiendo la dieta sigue teniendo el hígado graso y eso me dijeron que provoca cansancio”

“Gracias a vosotros. Si quieren más datos sobre mi caso contactad conmigo soy una persona que ha consumido fructosa durante 36 años sin saber que eso era lo que me hacía mal. Ahora me encuentro mejor al eliminarla. Lamentablemente de pequeño mi caso no lo supieron diagnosticar y en mi camino perdí a mi hermano gemelo afectado supuestamente por lo mismo. Y eso que cuando yo nací ya había una persona diagnosticada”

“Muchas gracias Elsa, por toda tu ayuda”

“No conozco ninguna asociación. Me gustaría conocer”

*“Mi enfermedad me la detectaron de pequeña ya que con las primeras tomas de azúcar frutas natillas entraba en coma. Después de muchos meses de conejillo en el hospital me detectaron IHF, que era una enfermedad muy rara. Llevo 32 años bebiendo solo agua, manzanilla y comiendo de todo exceptuando alimentos con azúcar o derivados. Llevo una vida totalmente normal. Para mi es más que una costumbre decir “a mí no me deis que no puedo”.
Un saludo”*

“Hola Elsa, me gustaría contactar contigo y hablar sobre la IHF ya que hay algunas cosillas que no me quedan claras. No estoy diagnosticado pero voy a tratar de hacerme las pruebas. Hasta hoy no le había puesto nombre a este problema de aborrecer lo dulce”

“Me gustaría, en lo posible, estar al tanto de cualquier noticia relevante acerca de la enfermedad. También estaría dispuesto a ayudar a que cualquier iniciativa que pudiera beneficiar a los afectados saliera adelante. Es por ello que no es importante para mí el anonimato y me permito enviarte mis datos de contacto”

“Enormemente agradecidos a la asociación de intolerancia hereditaria a la fructosa”

“Muchas gracias a ti Elsa y a todos los colaboradores”

“Gracias de nuevo”

“Gracias por la idea de esta encuesta. Esperemos sirva para avanzar en la divulgación y avance en la solución de la problemática de la enfermedad”

“Gracias por el interés. Espero que se dé importancia a esta enfermedad desconocida”

“Muchas gracias por interesarse por esta enfermedad”

“Gracias por permitirnos un avance”

“No encuentro impedimentos para llevar una vida normal aunque sí considero que tengo una falta de información sobre mi propia enfermedad motivada a su vez por la falta de información de los profesionales sanitarios”

5.2. COMPARATIVA CON EL ESTUDIO ENSERio

Si comparamos la población del estudio ENSERio 2016-2017 (Tabla 24) con la población nuestro trabajo nos encontramos con un perfil semejante de pacientes mayoritariamente adultos (aunque en el estudio ENSERio el porcentaje de adultos era mayor que en el de IHF: 72,59% y 52% respectivamente), mujeres (60,53% versus 68%) y de nacionalidad española (97,97% versus 98%). El diagnóstico en ambos casos estaba confirmado en un porcentaje mayor o igual al 80% (89,15% versus 80%), la edad del diagnóstico en ambos grupos se produjo mayoritariamente antes de los 3 años desde la aparición de los primeros síntomas (58,69% versus 67,38%) aunque el porcentaje en los primeros 6 meses fue mayor en el estudio ENSERio que en los pacientes IHF (27,15% versus 19,56%). Las consecuencias de las demoras diagnósticas fueron en ambos grupos principalmente el no recibir apoyo ni tratamiento (29,37% versus 44,12%), superior en la población IHF, y el agravamiento de la enfermedad (31,26% versus 38,23%). En el grupo de afectados del estudio ENSERio existió un menor número de encuestados que tienen familiares con la misma enfermedad (17,07%) frente a los pacientes con IHF (42%).

Con respecto a la atención sanitaria fue mayoritario en ambos grupos los que se encuentran satisfechos con la atención sanitaria recibida por motivo de su enfermedad (51,46% y 48% respectivamente). En relación a la percepción que tienen sobre la adecuación al tratamiento, la mayoría percibieron que disponen del tratamiento que necesitan (34,45% y 44%) aunque en menor medida en los pacientes del estudio ENSERio, que fue prescrito por médicos de AE de la sanidad pública (62,94% y 84,37%) y fue un tratamiento de larga duración (85,76% y 78,57%). La mayoría lo obtuvieron sin dificultad con un porcentaje semejante en ambos grupos (50,06% versus 50%). El porcentaje de pacientes que han estado hospitalizados en los 2 últimos años por motivo de la enfermedad una o varias veces fue mucho menor en el grupo de pacientes IHF (18%) frente al grupo de las otras ER (35,72%).

Con respecto a las preguntas sobre discapacidad, existe una notable diferencia entre los encuestados que lo poseían en el estudio ENSERio (81,23%) frente al de los pacientes IHF (4%). Además el grado de discapacidad en los pacientes IHF estaba, en todos los casos, entre un 33%-64%, mientras que en el estudio ENSERio fue mayoritario este grado más bajo de discapacidad (50,78%) pero también fue relativamente frecuente mayores grados de discapacidad (entre 64-74% un 22,91% y un porcentaje de discapacidad mayor al 75% en un

24,47% de los encuestados). Además la discapacidad física e intelectual en el estudio ENSERio (48,99% y 13,72%) fue superior al ENSIHFE (4,25% y 0% respectivamente). En la población IHF existió un porcentaje muy alto de pacientes sin discapacidad (72,34%) frente al 15,32% del estudio ENSERio.

La percepción sobre los recursos económicos que destinan a la enfermedad, en ambos casos fue mayoritariamente menor al 20% (47,02% en el estudio ENSERio y 60% en el estudio IHF).

Ambos grupos pertenecen en su mayoría a asociaciones de pacientes como socios o como usuarios, aunque la relación es mayor en el estudio ENSERio (74,81%) que en el estudio de pacientes IHF (56%).

La mayoría de los encuestados se han sentido alguna vez discriminados por motivo de su ER, siendo el ámbito más frecuente de discriminación es el de ocio, cultural o social, siendo mayor en el grupo IHF (77,50%) que en el de las otras ER (56,91%). Otros ámbitos habituales de discriminación en ambos grupos han sido la atención sanitaria (43,21% y 47,50%), ámbito escolar (41,3% y 55%) y el ámbito cotidiano (62,56% y 47,50%).

Tabla 24. Datos comparativos entre el estudio ENSERio y estudio ENSIHFE.

		Encuesta ENSERio (2016-2017)		ENSIHFE (2016-2017)	
Nº de encuestados		1.576		50	
		n	%	n	%
Edad	< 16 años	427	27,09%	24	48,00%
	≥ 16 años	1.144	72,59%	26	52,00%
Sexo*	Mujer	954	60,53%	34	68,00%
	Hombre	621	39,40%	15	30,00%
	No contesta	1	0,06%	1	2%
Persona que contesta el cuestionario	Afectado (> 16 años)	937	59,45%	26	52,00%
	Afectado con apoyo	30	1,90%	0	0,00%
	Informante (afectados < 16 años)	609	38,64%	24	48,00%
Nacionalidad	Española	1544	97,97%	49	98,00%
	Otra	32	2,03%	1	2,00%
CCAA de residencia	Andalucía	202	12,82%	7	14,00%
	Aragón	55	3,49%	0	0,00%
	Principado de Asturias	31	1,97%	0	0,00%
	Islas Baleares	35	2,22%	0	0,00%

	Canarias	47	2,98%	3	6,00%
	Cantabria	21	1,33%	0	0,00%
	Castilla y León	128	8,12%	5	10,00%
	Castilla-La Mancha	55	3,49%	1	2,00%
	Cataluña	179	11,36%	3	6,00%
	Comunidad Valenciana	188	11,93%	3	6,00%
	Extremadura	44	2,79%	0	0,00%
	Galicia	92	5,84%	10	20,00%
	Madrid	311	19,73%	7	14,00%
	Región de Murcia	55	3,49%	2	4,00%
	Comunidad Foral de Navarra	21	1,33%	3	6,00%
	País Vasco	78	4,95%	6	12,00%
	La Rioja	18	1,14%	0	0,00%
	Ceuta	2	0,13%	0	0,00%
	Melilla	1	0,06%	0	0,00%
No contesta	13	0,82%	0	0,00%	
Diagnóstico	Sí, confirmado	1405	89,15%	40	80,00%
	Sí, no confirmado	120	7,61%	6	12,00%
	No, en proceso	51	3,24%	2	4,00%
	No, ni posibilidad			2	4,00%
Demora diagnóstica	Diagnóstico prenatal	29	1,84%	-	-
	Nacimiento	120	7,61%	-	-
	< 6 meses	279	17,70%	9	19,56%
	6 meses-1año	199	12,63%	11	23,91%
	1-3 años	298	18,91%	11	23,91%
	4-9 años	285	18,08%	7	15,22%
	≥ 10 años	294	18,65%	8	17,39%
Consecuencias demora diagnóstica	No recibir apoyo ni tratamiento	420	29,37%	15	44,12%
	Tratamiento inadecuado	256	17,90%	10	29,41%
	Agravamiento	447	31,26%	13	38,23%
	Atención psicológica	220	15,38%	5	14,71%
	Otras consecuencias**	87	6,08%	10	29,41%
Familiares con la ER	Sí	269	17,07%	21	42,00%
	No	1307	82,93%	19	38,00%
	Ns/nc	-	-	10	20,00%
Satisfacción con la atención sanitaria recibida	No satisfecho	637	40,42%	18	36,00%
	Satisfecho	811	51,46%	24	48,00%
	Ns/nc	128	8,12%	8	16,00%
Percepción de adecuación al tratamiento	Si, dispongo del tratamiento que preciso	543	34,45%	22	44,00%
	Tratamiento no adecuado	346	21,95%	5	10,00%
	No dispongo de tratamiento que necesito	392	24,87%	9	18,00%

	No preciso tratamiento	-	-	12	24,00%
	Ns/nc	294	18,65%	0	0,00%
Instancias sanitarias que prestan el tratamiento	Sanidad pública (AP)	244	20,37%	7	21,87%
	Sanidad pública (AE)	754	62,94%	27	84,37%
	Especialistas privados (España)	200	16,69%	8	25,00%
	Especialistas en el extranjero	-	-	0	0,00%
Duración de tratamiento	Continuo de larga duración	765	85,76%	22	78,57%
	Continuo temporal	46	5,16%	1	3,57%
	Ocasional	53	5,94%	5	17,86%
Productos farmacéuticos (medicamentos o productos sanitarios)*	Si, dispongo de los productos que necesito sin dificultad	789	50,06%	25	50%
	Si, los dispongo pero con dificultades de acceso	225	14,28%	6	12%
	No dispongo de ellos	268	17,01%	-	-
	No preciso tratamiento	-	-	14	28%
	Ns/nc	294	18,66%	5	10%
Consultas médicas	Alergología/inmunología	243	15,42%	11	27,50%
	Cardiología	450	28,55%	1	2,50%
	Consultas del dolor	154	9,77%	4	10,00%
	Dermatología	329	20,88%	4	10,00%
	Endocrinología	359	22,78%	15	37,50%
	Estomatología	136	8,63%	3	7,50%
	Gastroenterología	215	13,64%	12	30,00%
	Genética	352	22,34%	10	25,00%
	Geriatría	9	0,57%	0	0,00%
	Ginecología/obstetricia	231	14,66%	5	12,50%
	Hematología	201	12,75%	0	0,00%
	Medicina del hígado y páncreas	41	2,60%	13	32,50%
	Medicina Interna	306	19,42%	6	15,00%
	Nefrología	124	7,87%	4	10,00%
	Neumología	344	21,83%	0	0,00%
	Neurología/epilepsia	747	47,40%	4	10,00%
	Nutrición/dietética	223	14,15%	17	42,50%
	Oftalmología	596	37,82%	3	7,50%
	Oncología	49	3,11%	1	2,50%
	Ortopedia/traumatología	390	24,75%	0	0,00%
	Otorrinolaringología	236	14,97%	3	7,50%
	Pediatría general	292	18,53%	10	25,00%
	Podología	97	6,15%	0	0,00%
	Psiquiatría	296	18,78%	4	10,00%
	Rehabilitación	491	31,15%	1	2,50%
	Reumatología	291	18,46%	1	2,50%
Urgencias	543	34,45%	6	15,00%	

	Urología	135	8,57%	1	2,50%
	Otras consultas***	-	-	17	42,50%
Hospitalización en los 2 últimos años	Si, varias veces	187	11,86%	3	6,00%
	Si, una vez	376****	23,86%	6	12,00%
	No	1013	64,28%	40	80,00%
Certificado de discapacidad	Si	1021	81,23%	2	4,00%
	Solicitado, proceso de tramitación	76	6,05%	1	2,00%
	Denegado (<33%)	48	3,82%	4	8,00%
	No solicitado	91	7,24%	32	64,00%
	No posee edad suficiente	-	-	2	4,00%
	Ns/nc	21	1,67%	9	12,80%
Grado de discapacidad	Entre 33-64%	523	50,78%	2	100,0%
	Entre 65-74%	236	22,91%	0	0,00%
	> 75%	252	24,47%	0	0,00%
	Ns/nc	19	1,84%	-	-
Tipo de discapacidad	Física	1068	48,99%	2	4,25%
	Intelectual	299	13,72%	0	0,00%
	Visión	229	10,50%	2	4,25%
	Audición	82	3,76%	1	2,13%
	Trastorno psiquiátrico	168	7,71%	0	0,00%
	No tengo discapacidad	334	15,32%	34	72,34%
Presupuesto destinado a la ER	< 10% ingresos anuales	391	24,81%	19	38,00%
	10-20% ingresos anuales	350	22,21%	11	22,00%
	20-30% ingresos anuales	252	15,99%	11	10,00%
	30-40% ingresos anuales	128	8,12%	1	2,00%
	40-50% ingresos anuales	46	2,92%	1	2,00%
	> 50% ingresos anuales	41	2,60%	2	4,00%
	Ns/nc	250	15,86%	11	22,00%
Asociaciones	Si, como socio	976	61,93%	26	52,00%
	Si, como usuario	203	12,88%	2	4,00%
	No	370	23,48%	21	42,00%
	Ns/nc	27	1,71%	1	2,00%
Ámbito de discriminación	Atención sanitaria	-	43,21%	19	47,50%
	Ámbito escolar	-	41,3%	22	55,00%
	Para encontrar empleo	-	26,68%	-	-
	Ámbito profesional	-	32,36%	6	15,00%
	Acceso a edificios	-	38,7%	-	-
	Ámbito de ocio, cultural y social	-	56,91%	31	77,50%
	Ámbito cotidiano	-	62,56%	19	47,50%

*Estos parámetros se han recalculado con respecto al total de encuestados, hayan contestado o no a la pregunta, ya que es como está recogido en el estudio ENSERio. **El valor en la encuesta de IHF se refiere a "No he experimentado consecuencias". ***En la encuesta IHF se incluía el ítem "consulta específica de enfermedades metabólicas". ****En el estudio ENSERio 2016-2017 se clasifican las hospitalizaciones en rangos, en este caso pasa de ninguna a 1-2 hospitalizaciones.

5.3. RESULTADOS DE LAS CONSULTAS A TRAVÉS DE LA AAIHF

Se analizaron las consultas realizadas a la AAIHF a través del correo electrónico (asociacionihf@gmail.com), pagina web (asociacionihf.wordpress.com), Facebook® (<https://www.facebook.com/intoleranciahereditariaalafructosa.aaih/>), Twitter® (<https://twitter.com/asociacionihf>), además de los mensajes recibidos al correo personal (elsimiris@hotmail.com) o profesional (elsa.izquierdo@hotmail.com) de la presidenta de la asociación (Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria), Facebook personal u otros medios (por ejemplo: WhatsApp®) durante el periodo de octubre de 2012 a septiembre de 2016.

De los 2.481 mensajes recibidos por las vías anteriormente citadas, se han descartado 1.767 por no ser consultas como tal, ya que no demandaban o pedían un consejo de manera activa, eran correos sobre información de productos, publicidad, agradecimientos, experiencias personales, etc.

Se consideraron 714 como consultas activas. De estas, se descartaron aquellas donde expresamente se indicaba que padecían alguna otra enfermedad que no era IHF, como la malabsorción de fructosa, o aquellas donde indicaban “intolerancia a la fructosa” y especificaban en el cuerpo del mensaje el método de diagnóstico como “prueba del hidrógeno espirado o de soplar”, a no ser que especificando otra enfermedad pero hiciesen alguna pregunta relativa a la IHF (por ejemplo: como descartar IHF, síntomas de IHF, etc.). Siguiendo estos criterios, se descartaron 185 por ser preguntas sobre malabsorción de fructosa u otras enfermedades relacionadas con el metabolismo de la fructosa (25,91%).

Se incluyeron en el análisis un total de 529 consultas relacionadas con la IHF de 189 usuarios diferentes [promedio de 2,80 (5,48) preguntas por usuario]. El número de consultas por periodos (comprendidos entre el 1 de octubre de un año y el 30 de septiembre del año siguiente) se ha mantenido relativamente constante en los 3 últimos periodos, suponiendo cada periodo casi un tercio del total de consultas (Tabla 25)

Tabla 25. Consultas realizadas a la AAIHF por periodos.

Año	n (%)
Octubre 2012- Septiembre 2013	38 (7,18%)
Octubre 2013-Septiembre 2014	160 (30,25%)
Octubre 2014- Septiembre 2015	169 (31,95%)
Octubre 2015- Septiembre 2016	162 (30,62%)
Total	100%

Si atendemos el número de consultas por usuario, la mayoría han realizado una única consulta (67,20%), suponiendo menos de un 5% los que han realizado más de 11 consultas durante todo el periodo analizado (Figura 20)

El perfil de personas que realizaron las consultas, fueron mayoritariamente familiares (64,08%) y los propios afectados por la enfermedad (22,12%). Las consultas por profesionales no sanitarios supusieron un 4,54%, y dichos profesionales estaban relacionados con tiendas especializadas en productos dietéticos, fabricantes alimenticios, etc. Los profesionales sanitarios fueron principalmente médicos y dietistas/nutricionistas, aunque supusieron un porcentaje pequeño del total de las consultas realizadas (3,40%) (Figura 20)

Analizando el tipo de consultas realizadas podemos dividir las en 7 grupos principales (Figura 20)

- Consultas **generales** de la enfermedad (n=70/630; 11,11%): síntomas, expectativa de vida, secuelas, grados de tolerancia, métodos de control de la dieta (por ejemplo: parámetros analíticos, CDT), etc.

- Consultas relacionadas con la **dieta** (n=245/630; 38,89%): alimentos permitidos y no recomendados, frecuencia de consumo de ciertos alimentos, información sobre ingredientes o aditivos, **edulcorantes** (n=62/630; 9,84%), marcas comerciales aptas, menús o recetas, etc.

- Consultas relacionadas con temas administrativos de la **asociación**: información sobre inscripción, cuotas, donaciones, reuniones, sede social, ámbito de actuación, etc. que suponen un 16,67% de las preguntas analizadas (n=105/630).

- Consultas relacionadas con **medicamentos** (n=83/630; 13,17%): medicamentos aptos o no aptos, consultas sobre excipientes, recomendaciones sobre suplementos vitamínicos duración de los complementos pautados en IHF, etc.

- Consultas relacionadas con el **diagnóstico** (n=58/630; 9,21%): métodos de diagnóstico, cobertura por la seguridad social, diferencias entre el diagnóstico de malabsorción de fructosa e IHF, etc.

- Consultas relacionadas con **hospitales o médicos especialistas** (n=28/630; 4,44%)

- Otras consultas (n=41/630; 6,51%): otros problemas de salud no relacionados directamente con la IHF (por ejemplo: asimilación de fósforo, síndrome nefrótico, otras alergias alimentarias, etc.), terapia génica, investigación o estudios científicos, enzimas que transforman fructosa en glucosa (tipo xilosa isomerasa), legislación sobre alérgenos, etc.

El medio de contacto principal para la realización de las consultas fue el correo electrónico (64%) y la página web (24%). El resto de medios de contacto como el Facebook®, foro o Twitter® fueron minoritarios (7%, 3% y 0% respectivamente) (Figura 20).

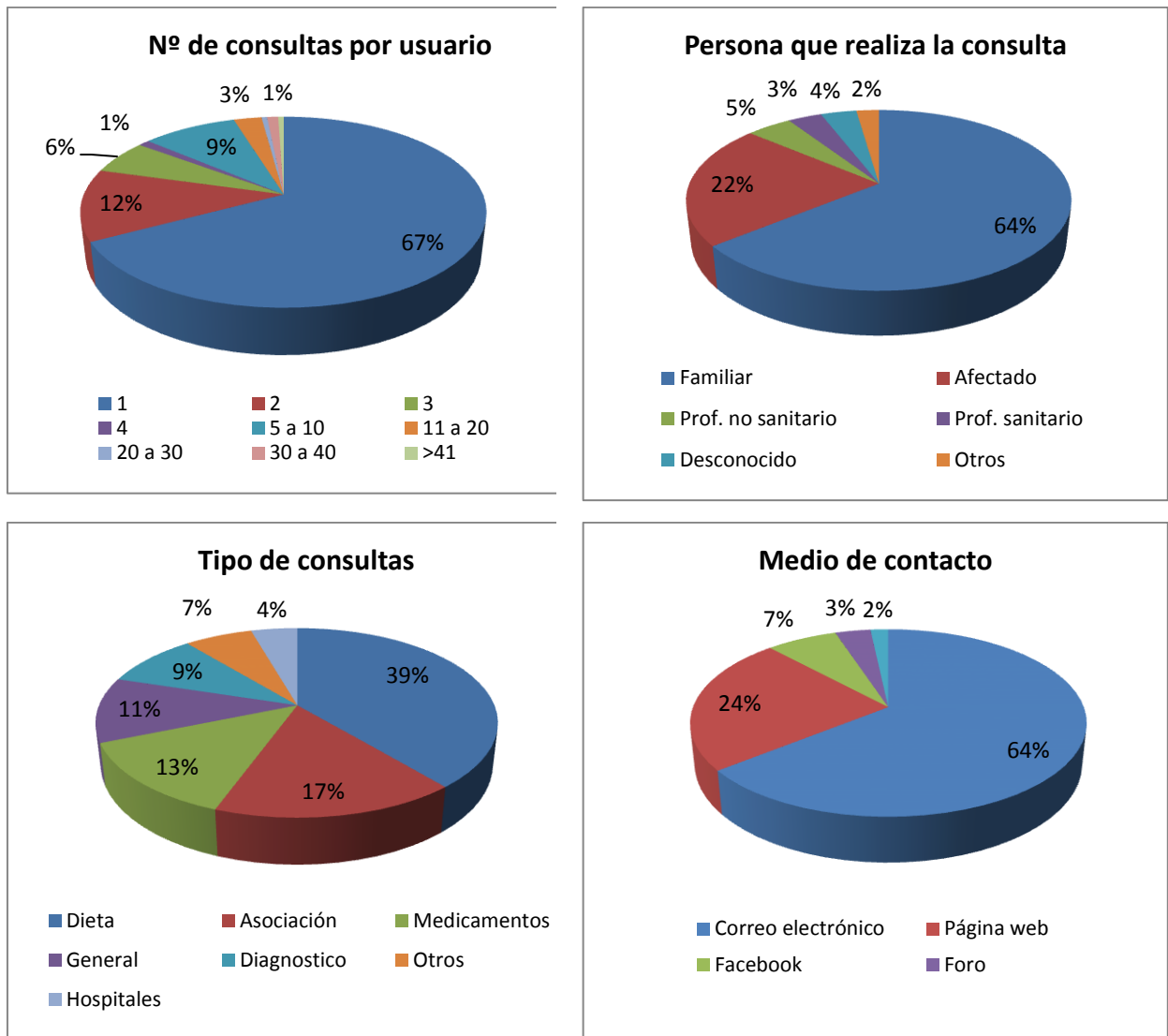


Figura 20. Perfil de las consultas realizadas a la AAIHF.

Durante los 4 periodos anuales analizados, la página web asociacionihf.wordpress.com (según la información registrada en el apartado de estadísticas propio de WordPress.com a través de Jetpack®) ha recibido un total de 62.864 visitas de 30.766 visitantes (promedio de 2,04 visitas por visitante) principalmente desde España, Latinoamérica y Estados Unidos.

Los mayores crecimientos se encontraron en los dos primeros periodos triplicando el número de visitas entre octubre de 2012-septiembre de 2013 y octubre de 2013-septiembre 2014 (4.583 y 14.047 visitas respectivamente) y aumentando alrededor de un 50% entre el segundo y tercer periodo (14.047 versus 21.954 visitas) (Figura 21). La distribución por meses se puede observar en la Figura 22.

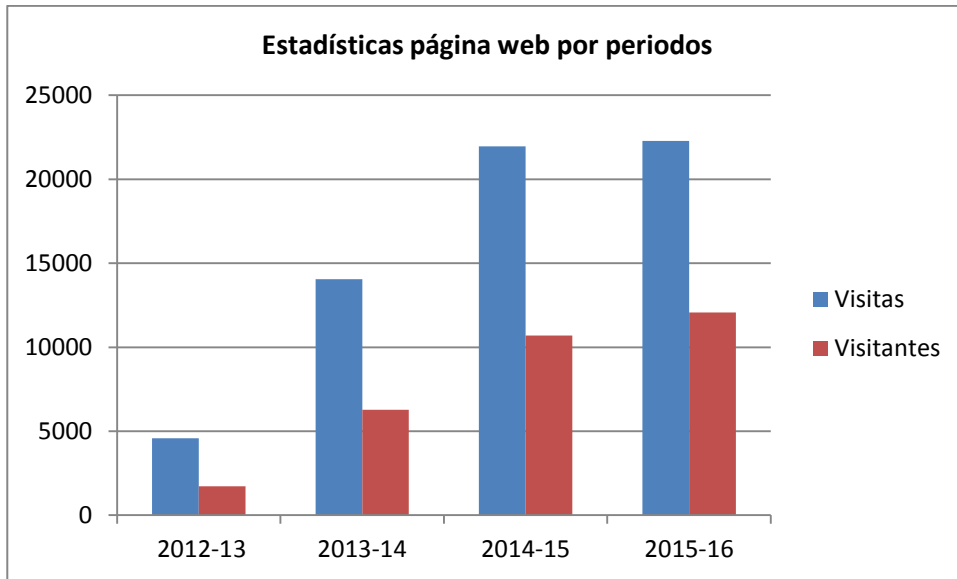


Figura 21. Estadísticas de la página web de la AAIHF por periodos (2012-2016)

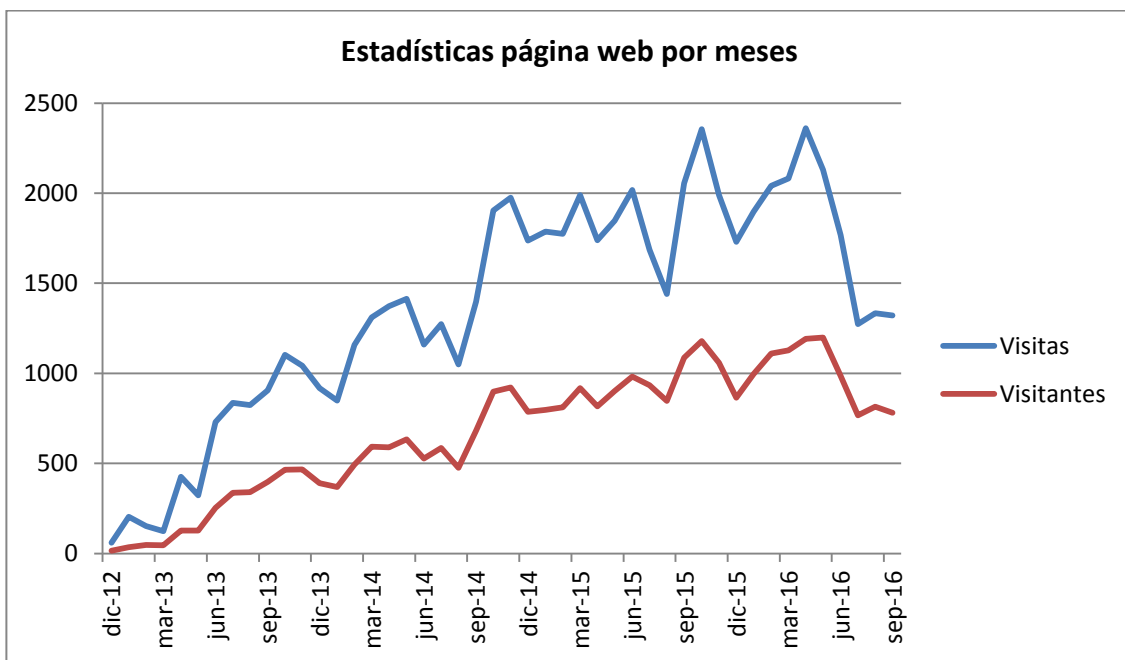


Figura 22. Estadísticas de la página web de la AAIHF por meses (2012-2016)

5.4. PROYECTOS RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS

Como fruto de los resultados del estudio ENSIHFE y de las consultas a la asociación, se ha referido que uno de los problemas relacionados con el uso de medicamentos es la falta de información y formación de los profesionales sanitarios con respecto a los medicamentos aptos y no aptos en este grupo de pacientes. En este contexto se han llevado a cabo dos medidas principales, la primera relacionada con la revisión de la tolerancia de la mayoría de los excipientes utilizados actualmente en la industria farmacéutica y la segunda relacionada con acciones informativas, principalmente para profesionales sanitarios.

5.4.1. REVISIÓN DE LOS PRINCIPALES EXCIPIENTES

Debido a la multitud de excipientes utilizados en la actualidad, se han utilizado aquellos que aparecían en el nomenclátor de la AEMPS a 1 de julio de 2016 (498 denominaciones diferentes), que han sido analizadas individualmente (siguiendo criterios de metabolismo, pureza, composición, etc.) para su clasificación en 4 categorías: apto, apto pero con algunas consideraciones (apto*), no recomendado y contraindicado:

1. **Excipientes APTOS:** son aquellos que son metabolizados por una vía diferente a la aldolasa B, no se metabolizan, ni liberan, ni contienen en su estructura ni composición fructosa, sacarosa o sorbitol. Su metabolismo o comentarios se adjuntan de manera resumida en el ANEXO VI.
2. **Excipientes APTOS* con consideraciones:** excipientes aptos para pacientes con IHF, pero existe alguna aclaración o precaución que es necesario considerar a la hora de prescribir los medicamentos en este tipo de pacientes (Tabla 26). Algunos excipientes como gomas o polisacáridos se incluyen en este apartado ya que existe controversia en su tolerancia o no, y muchos de los especialistas los contraindican a pesar de que en principio no liberan ni contienen fructosa, sacarosa o sorbitol.

Tabla 26. Excipientes aptos para pacientes con IHF pero con aclaraciones (apto*)

Excipiente APTO*	Comentarios	Otra información técnica ⁶³
Alcohol etílico, alcohol etílico desnaturalizado, alcohol etílico/etanol 96%, alcohol, etílico/etanol anhidro	Usar con precaución por el contenido en alcohol y el posible daño hepático.	Mezcla de etanol y agua (excluyendo el caso de los anhidros), en la que el primero suele estar en una proporción del 96% (v/v)
Almidón de maíz parcialmente hidrogenado	Verificar que es almidón pregelatinizado (apto) y no almidón hidrogenado que son derivados del maltitol, sorbitol, etc. (contraindicados)	En la clasificación del nomenclátor cuando aparece codificado este almidón, el medicamento contenía almidón pregelatinizado y no parcialmente hidrogenado.
Antocianinas (E 163)	Confirmar con el laboratorio su composición nutricional.	Las antocianinas se obtienen mediante extracción con agua sulfitada, agua acidificada, dióxido de carbono, metanol o etanol a partir de hortalizas y frutas. Al ser un proceso de extracción el producto contiene otros componentes del material de partida como ácidos orgánicos, taninos, azúcares, minerales, etc., debido a procesos de concentración o depuración estos componentes pueden no tener las mismas proporciones que se encuentran en el material de origen ⁶⁴ .
Carragenanos, carragenato hidrolizado, carragenato sódico, carragenina, carragenina lambda	Algunas marcas comerciales incluyen azúcares con fines de normalización, sales para obtener características gelificantes, espesantes, o emulsionantes ⁶⁵ . Se recomienda confirmar con el laboratorio.	Hidrocoloide obtenido por extracción con agua o soluciones acuosas alcalinas de algunas especies de algas rojas de la clase Rhodophyceae. Está constituido principalmente por una mezcla de ésteres de copolímero de galactosa y 3,6-anhidrogactosa con sulfatos de amonio, calcio, magnesio y sodio. Debido al alto grado de polimerización su absorción a nivel gastrointestinal es mínima ya que no nos degradados ni por el PH gástrico ni por la microflora intestinal ⁶⁶ , aunque dependiendo de la madurez intestinal (por ejemplo en personas con la mucosa intestinal dañada, o en prematuros) puede producirse cierta absorción del polisacárido, además fracciones de menor peso molecular podrían ser absorbidas ⁶⁷ .
Jarabe de almidón, jarabe de glucosa, jarabe de glucosa deshidratado, glucosa líquida	Confirmar si es jarabe de glucosa (apto: aunque puede contener pequeñas cantidades de fructosa), jarabe de glucosa-fructosa (contraindicado) o jarabe de glucosa hidrogenado (no recomendado: maltitol, isomaltitol, etc.). Se	Mezcla de derivados de glucosa que se obtienen de la hidrólisis del almidón o de la fécula (glucosa, maltosa y oligosacáridos). En Estados Unidos se obtiene a partir del almidón de maíz y se denomina jarabe de maíz. A veces, parte del jarabe es tratado enzimáticamente, transformando algunas glucosas en fructosa para lograr una mayor

	recomienda confirmar con el laboratorio	dulzura. La legislación alimentaria define el jarabe de glucosa como productos obtenidos a partir del almidón o de la fécula y/o de la inulina, que pueden tener fructosa en un porcentaje de hasta un 5%, y sólo se indica que contiene fructosa cuando su porcentaje es superior al 5% (denominándose en este caso «jarabe de glucosa y fructosa»), por lo que no se puede asegurar que sean libres de fructosa ⁶⁸ . La legislación sobre medicamentos el jarabe de glucosa debe seguir las especificaciones de la farmacopea.
Polidextrosa	Polímero de glucosa (90%) y sorbitol (10%), prácticamente no se degrada en el tracto gastrointestinal. Se desconoce si se produce liberación en el intestino de sorbitol y que cantidad ⁶⁹ .	La polidextrosa es un polímero de glucosa (enlaces glucosídicos β 1→6 predominantemente, aunque también se han descritos enlaces α - y β -1,2; 1,3; 1,4) con grupos finales de sorbitol, que se obtiene por condensación en vacío a altas temperaturas de glucosa (89%) y sorbitol (10%) en presencia de ácido cítrico como catalizador (1%). También contiene levoglucosan y hidroximetilfurfural formados por la caramelización durante el proceso de condensación. La resistencia a la hidrólisis al ácido digestivo y a las enzimas del tracto gastrointestinal humano es mucho mayor que los derivados de almidón debido al predominio de los enlaces glucosídicos β 1→6, se desconoce el porcentaje de ruptura y por tanto la cantidad absorbida, y si se produce liberación de sorbitol en el intestino ⁶⁹⁻⁷³ .
Goma arábica	Polisacárido de galactosa. No digeribles por las enzimas digestivas y el medio ácido.	Es un tipo de fibra soluble mezcla de polisacáridos y glucoproteínas, galactanos, que se componen de una cadena principal de D-galactosa y cadenas laterales de ácido D-glucurónico con unidades terminales de L-ramnosa y L-arabinosa ⁶³ . No digeribles por el tracto las enzimas digestivas y el medio ácido ⁷⁴ .
Goma de tragacanto	Polisacárido. No digeribles por las enzimas digestivas y el medio ácido.	Está constituida por una mezcla de polisacáridos, principalmente basorina y tragacantina (fracción hidrosoluble de L-arabinosa, L-fucosa, D-xilosa, D-galactosa y D-Ácido galacturónico). Sufrirá una fermentación parcial por las bacterias del tracto gastrointestinal. Se desconoce su grado de hidrólisis dando lugar a ácidos grasos de cadena corta ⁷⁵ .
Harina guar	Polisacárido de galactosa y manosa. No digeribles por las enzimas digestivas y el medio ácido.	Se compone principalmente de un polisacárido hidrocoloidal llamado galactomanano, que es una fibra soluble que se obtiene por medios mecánicos (molienda) de los endospermos de las semillas de <i>Cyamopsis tetragonolobus</i> (familia de las leguminosas). Consiste en una cadena lineal

		de manopiranosas unidas por enlace glucosídico β (1 \rightarrow 4) y ramificaciones de galactopiranosas unidas por enlace α (1 \rightarrow 6), por tanto contiene D-galactosa y D-manosa en proporciones moleculares 1:1,4 y 1:2 respectivamente. Al no ser absorbido por el tracto gastrointestinal produce un aumento del bolo (laxante mecánico), lo que puede utilizarse para regular el tránsito intestinal ^{63,76,77} .
Rojo remolacha (E 162)	Confirmar con el laboratorio su composición nutricional.	Se obtiene de las raíces de cepas naturales de la remolacha roja (<i>Beta vulgaris</i> L. var. <i>rubra</i>) por procesos mecánicos de presión de la remolacha triturada o mediante extracción acuosa de raíces troceadas de remolacha. Las betacianinas son el principal colorante, que dan su color rojo, siendo la betanina la que supone el 75-95 %. Pueden estar presentes pequeñas cantidades de betaxantina (amarillo) y productos de degradación de las betalainas (marrón claro). Además de los colorantes anteriormente citados, el jugo o extracto contiene azúcares, sales o proteínas presentes naturalmente en la remolacha roja. La solución puede concentrarse y algunos productos pueden refinarse a fin de eliminar la mayoría de los azúcares, sales y proteínas ⁶⁴ .
Goma de xantano, goma de azúcar de maíz (E 415)	Polisacárido de galactosa y manosa. No digeribles por las enzimas digestivas y el medio ácido.	Se obtiene por fermentación de hidratos de carbono (glucosa o sacarosa) gracias a unas bacterias de la especie <i>Xanthomonas campestris</i> . Principalmente es una sal sódica, potásica o cálcica de un polisacárido de alto peso molecular que contiene D-glucosa, D-manosa, ácido D-glucurónico y ácido pirúvico ⁷⁸ .
Aroma de frutas aroma de miel*, esencia de bergamota, esencia de frutas, extracto de regaliz*, sabor a fruta de la pasión, sabor a frutas, sabor a guaraná, sabor a miel*, sabor guaraná-fresa, saborizante frutas del bosque, polvo sabor vainilla*	La legislación actual sobre excipientes ^{47,48} establece que los saborizantes, sustancias aromáticas y sustancias similares, se pueden declarar en forma de "aroma de", "perfume de" o "sabor a", y deben especificar cualquier componente principal conocido, así como aquellos componentes que tengan una acción o efecto reconocido (fructosa, sacarosa, sorbitol, isomaltosa, lactitol y maltitol). No apareciendo en el caso de la polidextrosa.	Las sustancias aromatizantes usualmente son productos químicos tipo alcohol, aldehídos, cetonas, ésteres, pirazinas, fenoles, etc., pero para facilitar su uso y permitir su almacenamiento, utilización, normalización, dilución, disolución y/o estabilización se les suele añadir ciertas sustancias llamadas soportes. La legislación actual establece el tipo de soportes que pueden ser empleados en la industria alimentaria ⁷⁹ como sorbitol, manitol, isomaltosa, maltitol, lactitol o la polidextrosa no aptos o no recomendados en pacientes con IHF. La mayoría de los aromas están muy concentrados, por lo que las cantidades añadidas a los medicamentos suelen ser

		<p>pequeñas (entre un 0,1% al 0,15%, aunque dependerá de las recomendaciones del fabricante). Se recomienda confirmar con el laboratorio.</p> <p>*Existen aromas o sustancias aromatizantes que contienen en sí mismo fructosa, sacarosa o sorbitol y según las recomendaciones alimenticias no están permitidas en pacientes con IHF, y se desconoce su composición (por ejemplo: saborizante o aroma de miel, vainillina o saborizante de vainilla, extracto de regaliz³¹, etc.) en estos casos no aparece ninguna alerta ni recomendación para los pacientes con IHF.</p>
--	--	---

Con respecto al jarabe de glucosa, a pesar de ser un excipiente permitido en IHF, debido a las dudas sobre si podría contener o no fructosa, se analizaron aquellas presentaciones en las cuales el nomenclátor indicase que contenía jarabe de glucosa y/o glucosa líquida detectándose 42 presentaciones comercializadas a fecha de julio de 2016. Se excluyeron 4 presentaciones tópicas y 27 que contenían además sacarosa, sorbitol, maltitol, isomaltitol o jarabe de maíz con alto contenido en fructosa. De las 11 presentaciones restantes, y por tanto analizadas, 9 indicaban en ficha técnica que contenían glucosa líquida y 2 indicaban jarabe de glucosa hidrogenada (como sinónimo de jarabe de glucosa). De las 9 presentaciones donde se indicaba jarabe de glucosa: 5 confirmaron que no contenían fructosa (n=5/9; 55,56%), 2 indicaron que sí la contenían (n=2/9; 22,22%); un laboratorio confirmó por vía telefónica que el jarabe de glucosa contenía un 40% de fructosa) y de las 2 restantes no se pudo obtener información sobre la composición del jarabe. En las 2 presentaciones con jarabe de glucosa hidrogenada los laboratorios confirmaron que contenían jarabe maltitol/sorbitol. En ninguna de las presentaciones aparecía alerta en prospecto y ficha técnica para pacientes con IHF.

3. **Excipientes NO RECOMENDADOS:** se engloban todos aquellos excipientes donde la cantidad de fructosa o sorbitol liberado no es del 100%, excipientes en los que se desconoce la consecuencia que pueden provocar en estos pacientes, en los que no hay consenso en la comunidad científica de su tolerancia por los pacientes con IHF o aquellos excipientes en los que se desconoce la consecuencia que pueden provocar en estos pacientes. Se deben usar solo en caso de no existir alternativas aptas y siempre valorando el beneficio/riesgo bajo la supervisión de un especialista (Tabla 27).

Tabla 27. Excipientes no recomendados para pacientes con IHF

Excipiente NO RECOMENDADO	Comentarios	Otra información técnica
Caramelo de sulfito amónico (E 150)	Se desconoce su composición exacta. Se recomienda confirmar con el laboratorio.	Colorante marrón que se obtiene del tratamiento térmico de hidratos de carbono (glucosa, fructosa, sacarosa y/o azúcar invertido) con o sin ácidos o álcalis en presencia de compuestos sulfúricos y amónicos ⁶⁴ , dando lugar a una mezcla compleja de compuestos. En el tratamiento térmico se produce la deshidratación de los monosacáridos que se polimerizan y forman parte de la fracción de alto peso molecular dando lugar a componentes que dan el color (caramelan, caramelen y caramelina que no se absorben en el tracto gastrointestinal o derivados de amonio, tipo melanoidinas) ⁸⁰ . La fracción no volátil de alto peso molecular, está menos caracterizada, pero puede estar compuesta de azúcares, principalmente pseudodisacáridos (dímeros de d-fructosa anhidra) y otros monosacáridos (dependiendo de la fuente de hidratos de carbohidratos de origen: si la fuente es la fructosa se encuentra hasta un 22% de fructosa en porcentaje de materia seca en la fracción de alto peso molecular, un 0,55% si la fuente es glucosa y un 15% si la fuente es sacarosa). En esta fracción también se han detectado monosacáridos como (D-glucosa, anhidroazúcares), disacáridos (glucobiosas) y di-D-fructosa anhidra ^{81,82} . La fracción de bajo peso molecular contiene disacáridos como maltosa, isomaltosa y gentiobiosa (disacárido de glucosa unido por enlace β-1,6), glucosa, 1,6-anhidroglucosa, oligosacáridos, ácido levulínico y 5-hidroximetil-2-furfural ⁸³⁻⁸⁵ . Algunos informes consideran, que en general contiene un 50% de carbohidratos digeribles, un 25% de carbohidratos no digeribles y un 25% de otros compuestos ⁸⁶ .
Ester de sacarosa, monoestearato de sacarosa, palmitato de sacarosa	El 70-80% de la dosis administrada es hidrolizada en tracto gastrointestinal humano liberando sacarosa ⁸⁷ . Se recomienda confirmar con el laboratorio cantidad presente en el medicamento.	No en todos los medicamentos que contienen dichos ésteres aparece alerta en prospecto y ficha técnica para pacientes con IHF.
Jarabe de tomillo	Se desconoce la composición exacta. Se recomienda confirmar con el laboratorio si contiene fructosa/sacarosa.	
Sorbitán monoestearato,	Son mezclas de esteres parciales de ácidos grasos con	Los ésteres de sorbitán o SPAN se obtienen por la esterificación parcial de sorbitol con

monooleato, monopalmitato, sesquioleato, triestearato, trioleato, laurato de sorbitán, macrogol-sorbitán-monolaurato, isoestearatos sorbitán glicerilo-cera abejas, polioxietilen sorbitán monooleato	<p>sorbitol y sus mono-(sorbitanos) y dianhídridos (isosorbida).</p> <p>Oral: no recomendado. Su absorción es variable, pero podrían liberar sorbitol⁸⁸. Se recomienda confirmar con el laboratorio cantidad presente en el medicamento.</p> <p>Tópico: apto. Se desconoce su metabolismo tópico y si tendría algún tipo de absorción. Se utilizan en emulsiones y pomadas a concentraciones de un 1-15%.</p>	<p>ácidos grasos. Son tensioactivos lipofílicos no iónicos^{63,76}.</p> <p>Una parte significativa de los ésteres de sorbitán son hidrolizados a sus ácidos grasos y los anhidros de sorbitol en el tracto gastrointestinal (está proporción dependerá del tipo de éster, vehículo, etc.)^{88,89}.</p>
---	--	--

4. **Excipientes CONTRAINDICADOS:** son excipientes que no deben ser usados en pacientes con IHF debido a que liberan o contienen fructosa, sacarosa o sorbitol, o en su caso lo liberan o se metabolizan a estos compuestos. Como se ha comentado anteriormente en el caso de algunos de estos excipientes aparece una alerta en prospecto y ficha técnica del tipo “*Los pacientes con IHF no deben tomar/usar este medicamento*” (Tabla 28)

Tabla 28 . Excipientes contraindicados en pacientes con IHF

Excipiente CONTRAINDICADO	Comentarios	Otra información técnica
Azúcar, azúcar invertido, esferas de azúcar caramelizado, azúcar de confitería, saborizante azúcar blanco, pellets de azúcar y neutros (almidón de maíz y esferas azúcar), polvo de sacarosa, sacarosa y almidón de maíz, sacarosa y maltodextrina, sacarosa y dióxido de silicio coloidal, sacarosa a la sílice, sacarosa de compresión, sacarosa refinada, jarabe de sacarosa, jarabe simple.	<p>Sacarosa ORAL: disacárido de glucosa-fructosa, en el intestino se hidroliza por la sacarasa-isomaltasa y libera fructosa.</p> <p>Sacarosa IV: no recomendado. El 70-90% de la dosis infundida se elimina inalterada en orina como disacárido (variabilidad interindividual). Valorar beneficio-riesgo.</p>	Debe aparecer alerta en ficha técnica y prospecto cuando la sacarosa es por vía oral.
D-glucitol-D-manitol-	D-glucitol: Sinónimo de sorbitol	SORBITOL: debe aparecer alerta en ficha

oligosacáridos	(Se transforma en fructosa. Se absorbe en un 25%, el resto lo degradan las bacterias del colon en procesos que no liberan fructosa). Manitol ORAL: Se obtiene a partir de la fructosa. Se absorbe un 25-65%. Se desconoce si un 7-10% en hígado podría transformarse en fructosa. Manitol IV: contraindicado debido a la gran cantidad de manitol que se infunde y las dudas sobre su metabolismo.	técnica y prospecto.
Fructosa	Metabolismo a través de la aldolasa B, enzima deficitaria en IHF.	Debe aparecer alerta en ficha técnica y prospecto.
Jarabe de maíz	El jarabe de maíz es sinónimo al jarabe de glucosa (apto), aunque en ocasiones por error se utiliza para denominar al jarabe de maíz con alto contenido en fructosa (contraindicado). Se recomienda confirmar con el laboratorio.	En el nomenclátor, el único medicamento clasificado como jarabe de maíz contenía jarabe de maíz con alto contenido en fructosa. Los procesos de isomerización del almidón transforman las moléculas de glucosa en fructosa por la glucosa isomerasa, para mejorar las características organolépticas del jarabe. Esto da lugar, principalmente, al jarabe de maíz con alto contenido en fructosa ³² .
Jarabe de saúco	Las flores y frutos del saúco contienen fructosa.	La flor de saúco (<i>Sambucus nigra</i> L.) se utiliza en infusiones o cocimiento y los frutos (bayas) en jarabes. Se utilizan por sus propiedades medicinales que se obtienen de sus aceites esenciales, taninos, mucílagos, flavonoides como rutina, quercetina, ácidos málico, valeriánico y tartárico y glucósido de nitrilo. Tanto las flores como los frutos contienen azúcares (entre ellos fructosa y glucosa principalmente, y sacarosa en menor cantidad) ^{63,90,91} .
Jarabe de frambuesa	Puede ser jarabe concentrado de frambuesa. Se recomienda confirmar con el laboratorio cantidad de fructosa/sacarosa.	
Jarabe de sorbitol deshidratado, solución de sorbitol 70%, sorbitol, sorbitol anhidro, sorbitol carbonato cálcico, sorbitol dioleato, sorbitol isopropílico, sorbitol líquido	Se transforma en fructosa. Se absorbe en un 25%, el resto lo degradan las bacterias del colon en procesos que no liberan fructosa	Debe aparecer alerta en ficha técnica y prospecto. .
Miel	Se compone de un 75% de hidratos de carbono, entre los que la fructosa es el azúcar	No aparece alerta en ficha técnica ni prospecto para pacientes IHF.

	mayoritario (38%). En menor medida tiene glucosa (31%) y maltosa o sacarosa (no debe superar el 5%).	
Manitol (E 421), Manitol / almidón de maíz	Manitol ORAL: Se obtiene a partir de la fructosa. Se absorbe un 25-65%. Se desconoce si un 7-10% en hígado podría transformarse en fructosa ^{92,93} . Valorar beneficio/riesgo. Manitol IV: contraindicado debido a la gran cantidad de manitol que se infunde y las dudas sobre su metabolismo.	No aparece alerta en ficha técnica ni prospecto para pacientes IHF.
Isomalt C (isomaltitol), isomalt FE (isomaltitol), isomalta, isomalta (E 953), isomaltosa	Es una mezcla de sorbitol ≤ 6%, manitol ≤ 3%, maltitol y glucosa-manitol. En intestino se libera glucosa, sorbitol y manitol en pequeña cantidad (10%), además el sorbitol liberado solo se absorbe parcialmente, el resto lo degradan las bacterias del colon en procesos que no liberan fructosa ⁹⁴ . Valorar beneficio-riesgo.	Debe aparecer alerta en ficha técnica y prospecto.
Jarabe de maltitol, maltitol, maltitol líquido. Lycasin (mezcla maltitol, sorbitol y otro, jarabe de glucosa hidrogenado)	Disacárido de glucosa-sorbitol. En intestino se libera glucosa y sorbitol (40%), pero el sorbitol liberado solo se absorbe parcialmente, el resto lo degradan las bacterias del colon en procesos que no liberan fructosa ⁹⁴ . Valorar beneficio-riesgo.	Debe aparecer alerta en ficha técnica y prospecto.

5.4.2. ELABORACIÓN DE MATERIAL INFORMATIVO PARA LA ASOCIACIÓN PARA LA ASOCIACIÓN AAIHF

- DIPTICOS INFORMATIVOS:

Como respuesta a las dudas sobre excipientes y edulcorantes se han elaborado dos tipos de dípticos informativos uno para profesionales sanitarios y otro para el ámbito de la restauración (restaurantes o comedores escolares) (ANEXOS VII y VIII) para su difusión a través de la AAIHF (página web y correo electrónico). Ambos constan de una primera parte donde se resumen las características de la enfermedad, síntomas más frecuentes y la diferencia con

otras intolerancias alimentarias (sobre todo en el díptico de restaurantes, para recalcar que no es una malabsorción intestinal).

El díptico de profesionales sanitarios tiene un resumen completo de excipientes permitidos, contraindicados, y un grupo intermedio donde hay que valorar beneficio/riesgo con información sobre absorción y metabolismo, intentando ser lo más sintético posible para evitar la saturación de información centrándonos en los excipientes más habitualmente utilizados, además se incluyen recomendaciones para buscar información sobre los medicamentos que los contienen (principalmente en el Centro de información online de medicamentos de la AEMPS: CIMA).

El díptico para restauración incluye información sobre los ingredientes de los alimentos, recomendaciones para los establecimientos y un resumen indicando ingredientes o edulcorantes permitidos y no recomendados (se entiende que en el caso de alimentos, no existe beneficio frente al riesgo de consumir aquellos que contienen ingredientes que liberen sorbitol o fructosa (por ejemplo maltitol, lactitol, isomaltitol, inulina, etc.) por lo que se incluyen como ingredientes contraindicados.

- POSTER INFORMATIVO CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA (SEFH):

En el 62º Congreso Nacional de la SEFH de 2017 celebrado en Madrid entre el 18 al 21 de Octubre cuyo lema fue “Retos. Redes. Resultados” se creó un espacio colaborativo llamado “Pabellón de oportunidades” donde hospitales, universidades, industria farmacéutica, empresas o asociaciones podían exponer sus proyectos al resto de congresistas. La iniciativa titulada “Papel del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria en la asociación de pacientes de Intolerancia Hereditaria a la Fructosa” fue presentada en dicho congreso en nombre de la AAIHF, utilizando materiales gráficos como el recogido en el ANEXO IX además de los dípticos informativos anteriormente citados. Su objetivo fue dar a conocer la IHF al resto de farmacéuticos hospitalarios y asistentes al congreso y explicar las recomendaciones sobre excipientes en estos pacientes.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En general, en las enfermedades de baja prevalencia el recorrido hasta el diagnóstico, la falta de información, la falta de conocimientos por parte del personal sanitario, etc. hace que el camino de los afectados y familiares sea un camino difícil y lleno de inquietudes, no siendo diferentes en la IHF. En los últimos 20 años se ha ido trabajando mucho para mejorar la visibilidad y la investigación en este tipo de enfermedades, realizando políticas encaminadas para ayudar a este colectivo.

Existe una gran variabilidad entre las 5.000-8.000 ER que existen, ya que la única característica común a todas ellas es su baja prevalencia englobándose enfermedades con diferente evolución, clínica, pronósticos, afectación, perfil de discapacidad, etc. por lo que sus necesidades sociosanitarias son también diferentes. La mayoría de estas patologías son enfermedades crónicas pediátricas, ya que muchos de los casos tienen origen genético, por lo que los primeros síntomas aparecen en los primeros años de vida lo que hace que las necesidades de estos afectados no solo afecten a la persona que padece la enfermedad sino que también afecta a su entorno familiar⁹⁵.

Debido al conjunto tan heterogéneo de las ER el perfil de necesidades de los pacientes IHF podría no verse representado en los estudios de necesidades sociosanitarias globales de ER, ya que su perfil a priori podría asemejarse más al de otras enfermedades metabólicas y/o alimentarias tipo enfermedad celiaca e incluso otras enfermedades más prevalentes y menos graves, como son otras intolerancias alimentarias (malabsorción de fructosa, intolerancia a la lactosa, etc.).

Aunque el perfil de la enfermedad no sea tan limitante o discapacitante como el de otras ER, es importante conocer las necesidades de este colectivo ya que tienen unas dificultades que no tiene la población general. Hasta la actualidad no se había realizado ningún estudio de las necesidades sociosanitarias en pacientes que padecen IHF en España, no encontrándose ninguna referencia publicada de estudios similares en otros países.

6.1. NECESIDADES SOCIOSANITARIAS EN PACIENTES CON IHF

El uso de encuestas online, y su difusión en redes sociales, es un método sencillo y cada vez más utilizado para conocer diferentes aspectos de pacientes afectados con ER ya que permite contactar con el mayor número posible de personas diagnosticadas de una misma enfermedad, esencial en estas enfermedades con poca prevalencia y gran dispersión geográfica^{96,97}. La utilización de la encuesta adaptada del estudio ENSERio¹⁶ (que es el mayor estudio realizado hasta la fecha sobre las necesidades sociosanitarias en pacientes con ER en España) ha permitido utilizar una encuesta previamente validada en una población española con ER en nuestra población, permitiendo conocer las necesidades de este colectivo.

6.1.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y PREGUNTAS RELACIONADAS CON EL DIAGNÓSTICO

El perfil demográfico de los pacientes que padecen IHF en el estudio ENSIHFE refleja una alta dispersión geográfica, obteniéndose una relación de 1/1.000.000 habitantes a nivel general, aunque existen Comunidades Autónomas donde esta relación está aumentada sobre todo en aquellas con más casos y menor número de habitantes, como por ejemplo en la Comunidad Foral de Navarra (4,66/1.000.000), Galicia (3,69/1.000.000) o País Vasco (2,73/1.000.000). No se puede tomar este dato como un dato de prevalencia ya que el estudio no estaba diseñado con este fin, no llegándose a conocer el número real total de pacientes afectados por IHF en España. La última actualización sobre la prevalencia de la enfermedad en Europa en la página de www.orphanet.net se estima en 1-9/100.000 habitantes, dato modificado recientemente, ya que en los estudios anteriores se estimaban en una cifra intermedia de alrededor 5/100.000 habitantes (1/20.000), como sigue reflejado en los informes periódicos que aporta dicha organización⁴⁶. Recientemente se ha realizado un estudio en Estados Unidos (EEUU) donde utilizando diferentes bases de datos de salud estimaban una prevalencia de la enfermedad en 2/100.000 habitantes (1/50.000)⁹⁸. Otros estudios en Europa estiman una prevalencia de entre 1/30.000- 1/20.000, como el estudio en Suiza donde se estimó una prevalencia de 1/20.000 (publicado en 1973. Artículo no disponible), en centro Europa 1/26.100 (en su mayoría familias alemanas, y en menor medida

inmigrantes provenientes de países mediterráneos)⁹⁹, en Reino Unido de 1/18.000 (se analizó la mutación A149P o A150P, mutación altamente frecuente en Reino Unido con 80-85%, en nuestro país esta mutación está presente en un 67,4% de los afectados⁴³⁾^{36,100} y en Polonia en 1/31.000¹⁰¹.

El reducido tamaño muestral conseguido, a pesar de la difusión entre médicos especialistas de metabólicas, asociaciones de pacientes y redes sociales, son reflejo de las características específicas de esta enfermedad:

- Pueden existir pacientes no diagnosticados entre la población española, ya que son pacientes que hacen dieta de exclusión de fructosa por instinto debido a su aversión característica a los productos que no pueden consumir. Con esta dieta mantienen un estado de salud aceptable y por tanto no acuden a servicios médicos específicos.

- Pacientes diagnosticados pero que con la dieta adecuada han dejado de acudir a médicos especializados. En este punto cabe destacar, que en el estudio ENSIHFE un 38,46% (n=10/26) de los pacientes mayores de 16 años no eran atendidos por motivo de la IHF en ninguna unidad especializada.

- Existen casos de muertes de pacientes IHF desde los años 70 por infusiones de fructosa en pacientes no diagnosticados de la enfermedad. No existe ningún dato publicado en nuestro país, pero hasta la retirada de las soluciones de fructosa en 2002²⁸ pueden haberse producido fallecimientos en España como ha ocurrido en otros países.

- No todos los pacientes utilizan internet o participan en asociaciones de pacientes. Por tanto, puede haber pacientes que no utilicen estos recursos y no hayan recibido la solicitud de inclusión en el estudio, ya que la difusión fue principalmente por vía telemática.

El perfil de población de nuestro estudio con respecto al estudio ENSERio de 2016-2017 de FEDER⁶¹ es semejante en las características sociodemográficas (mayoría de adultos, mujeres y de nacionalidad española) con diagnóstico confirmado en más de un 80% de los encuestados y que se produjo mayoritariamente antes de los 3 años desde la aparición de los primeros síntomas. Aunque el diagnóstico en los primeros 6 meses desde los primeros síntomas es superior en el estudio ENSERio que en los pacientes que padecen IHF (27,15%

versus 19,56%), posiblemente por el deterioro físico y/o intelectual que se produce rápidamente en algunas ER y la poca especificidad de algunos de los síntomas de los pacientes que padecen IHF.

Según FEDER la media de tiempo hasta el diagnóstico en las ER actualmente se estima en 4 años⁶¹ (dato no publicado), aunque en el anterior estudio ENSERio de 2009 se estimaba en 5 años¹⁶ concordante con el dato del estudio ERES (2007) donde los adultos tenían una demora diagnóstica de 5,6 (8) años, aunque en los menores de 14 años se estimaba en 1,22 (5,5) años (datos globales no publicados, aunque con una tendencia ascendente entre edad y número de años hasta el diagnóstico)¹⁵. Otros estudios europeos como el Eurordiscar2 estudiado solo en algunas ER (2003-2006) concluyen que en un 40% de sus encuestados fueron erróneamente diagnosticados inicialmente lo que llevó a retrasos en el diagnóstico que abarcaron entre 5 y 30 años desde la aparición de los primeros síntomas¹³. En nuestro estudio se ha establecido una correlación estadísticamente significativa entre la edad y un diagnóstico más tardío, los menores de 16 años obtuvieron mayoritariamente el diagnóstico antes del año desde el inicio de los primeros síntomas (58,33%), no así en los adultos donde incluso un 33,36% lo obtuvieron pasados los 10 años.

En adultos el diagnóstico de IHF con sobrecarga de fructosa es el método diagnóstico más frecuente (40,91%) aunque no es así en niños (20,83%). Se utilizaba frecuentemente en décadas pasadas pero actualmente está en desuso debido a la peligrosidad que conlleva el administrar grandes cantidades de fructosa (oral o IV) y a la poca especificidad del método, siendo en la mayoría de los casos necesaria la confirmación por otros métodos, como puede ser el análisis genético o la biopsia hepática. El incremento de las pruebas diagnósticas de malabsorción de fructosa con el test de hidrógeno espirado, donde se administra una gran cantidad de fructosa oral para la determinación de su absorción midiendo el hidrógeno generado por las bacterias gastrointestinales¹⁰², puede generar problemas graves, con hipoglucemias o comas hipoglucémicos, en pacientes IHF no diagnosticados que por error se sospeche de malabsorción en vez de IHF y se realice esta prueba sin las precauciones y la atención médica debida. Por otro lado, la medición de la actividad enzimática de la aldolasa B en muestra de hígado o intestino es una prueba invasiva, aunque es una prueba frecuente de diagnóstico en adultos (31,82%), pero cuya frecuencia se ha reducido en los menores de 16 años donde solo se ha realizado únicamente en 3 encuestados (12,5%).

Como cabía esperar, en la actualidad el método diagnóstico de los pacientes IHF encuestados mayoritariamente es la prueba genética (60,87%), siendo más frecuente entre los menores de 16 años que entre los adultos (83,33% versus 36,36%; $p=0,001$). Aunque el descubrimiento de la primera mutación genética en la IHF data de 1988³⁰ es más común en los menores de 16 años, probablemente debido a la reducción de costes en estas pruebas en los últimos años y su facilidad de acceso, por lo que se observa una reducción en el número de niños donde se realiza la sobrecarga de fructosa o la biopsia hepática con respecto a los adultos a favor del análisis genético.

Un retraso en el diagnóstico o no disponer actualmente de él, ha supuesto el no recibir ni apoyo ni tratamiento y un agravamiento de la enfermedad en la mayoría de los pacientes IHF, al igual que en otras ER como se recoge en el estudio ENSERio 2016-2017. En general, una de las principales estrategias de salud relacionadas con las ER en nuestro país está encaminada a la detección precoz reduciendo el tiempo de espera entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico, para ello a nivel institucional se ha considerado prioritario establecer el marco para el desarrollo de una cartera común genética (incluyendo consejo genético y análisis genéticos)^{8,103,104}. En un estudio realizado en 2013 en España, únicamente la Comunidad Valenciana y La Rioja tenían incluida en su cartera de servicios el diagnóstico de la IHF a través de la determinación de mutaciones del gen ALDOB, aunque varias de las comunidades autónomas tienen previsto el desarrollo de planes de genética, por lo que desconocemos si se incluirá el diagnóstico de IHF en su cartera de servicios¹⁰⁵.

Aunque en ambos grupos, estudio ENSIHFE y estudio ENSERio, existen familiares afectados con la misma enfermedad, en la IHF este porcentaje es superior (42% versus 17,07%) pudiéndose ser debido a dos situaciones antagónicas, primero al buen pronóstico de la misma cuando se realiza una dieta adecuada⁴⁴ o el retraso en el diagnóstico, pudiendo llevar en ambos casos a que haya varios hermanos padeciendo IHF (85,71%).

Con respecto a las secuelas, las más frecuentes en IHF son las relacionadas con alteraciones hepáticas (principalmente esteatosis hepática) aunque la mayoría de los encuestados indicaban no padecer ninguna secuela debida a la enfermedad (72,34%). Se ha publicado recientemente una cohorte de pacientes IHF en España donde más de la mitad de los afectados padecen esteatosis (56%) y un porcentaje menor además hepatomegalia (19%), correlacionándose más frecuentemente en pacientes con una de las mutaciones más comunes

en nuestro país (A149P o A150P)¹⁰⁶. Dichas alteraciones podrían evolucionar a cirrosis en casos en los que se retrase el diagnóstico o no se lleve a cabo una dieta adecuada, pudiendo ser necesario realizar un trasplante hepático¹⁰⁷. Una de las causas de fallo hepático agudo en niños menores de 24 meses es la IHF, junto con otras enfermedades metabólicas¹⁰⁸. Existe un caso publicado de adenomatosis en un paciente IHF, aunque se desconoce la relación con la enfermedad ya que podría estar asociado a la propia esteatosis, diabetes tipo Mody (mutación germinal del gen que codifica el factor nuclear hepatocitario 1-alfa en heterocigosis presente en la paciente) o como consecuencia relacionada con el embarazo¹⁰⁹. Existen pocos estudios poblacionales que relacionen estas enfermedades con otras comorbilidades, un estudio reciente en población de EEUU utilizando bases de datos sanitarias (“Real-World Data o Datos de la Vida Real”) encontraron una correlación positiva entre la IHF y el padecimiento de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, con las limitaciones y sesgos característicos de este tipo de estudios observacionales (información incompleta de todas las covariables de interés, falta de registro sistemático de todas las variables, falta de aleatorización, sesgos propios de las bases de datos, etc.)^{98,110}. También se han descrito casos de celiaquía en pacientes IHF, considerándose una posible relación entre ambas enfermedades^{111,112}, aunque este hecho no se ha recogido en la encuesta, ya que muchos pacientes no lo consideran relacionado. A su vez, se han descrito casos aislados de alteraciones neurológicas en pacientes IHF donde se postula que la mayoría de estas alteraciones están relacionadas con las intoxicaciones agudas (colapso cardiaco, profundas hipoglucemias o alteraciones hemorrágicas), aunque también podría existir cierto papel neurotóxico de la fructosa o sus metabolitos o incluso acumulación de fructosa durante el embarazo o durante la lactancia, ya que se ha descrito algún caso de alteraciones neurológicas en la etapa neonatal antes de la introducción de las frutas y verduras no permitidas¹⁰⁷. Se ha publicado un caso clínico de neuropatía y episodios de debilidad recurrente en un paciente IHF que no realizaba una dieta estricta (con episodios más graves antes del diagnóstico con neuropatía axonal motora aguda)¹¹³ y una serie de 5 casos con alteraciones neurológicas antes y después del diagnóstico con convulsiones, epilepsia, hipertensión intracraneal, tetraplejia, retraso mental y sordera, aunque en tres de ellos estas alteraciones se han atribuido a las intoxicaciones agudas en los otros dos no se pudo establecer la relación con la sordera y la epilepsia que padecían⁴¹. En el estudio ENSIHFE únicamente tres encuestados indican tener algún tipo de discapacidad (un afectado con discapacidad física aunque le han denegado el certificado de discapacidad, otro indica discapacidad física y de la visión y no ha solicitado el certificado, y el tercero indica

discapacidad de la visión y audición y no contesta el ítem relativo a la petición del certificado) y únicamente un encuestado indica tomar algún tipo de antiepiléptico (ácido valproico).

La mayor diferencia entre los grupos del estudio ENSERio y el estudio ENSIHFE se observa en las preguntas relativas a la discapacidad. Los pacientes que padecen ER en el estudio ENSERio 2016-2017 poseen el certificado de discapacidad en más de un 80% de los encuestados (siendo en 2009 de 70,64%, semejante al dato del estudio ERES de 2007 que estaba en un 73,33%¹⁵) en contraposición al 4% de los afectados IHF. El porcentaje de personas con al menos un 33% de discapacidad reconocida según un informe del IMSERSO a 31 de diciembre de 2016 es de un 7,26%¹⁴, siendo el dato de discapacidad IHF inferior, presumiblemente debido a que la mayoría de las personas con discapacidad en el informe del IMSERSO tenían edades superiores a 35 años, y esta no es la población mayoritaria en el estudio ENSIHFE, donde únicamente el 26% de los encuestados superaban los 35 años.

6.1.2. ATENCIÓN SANITARIA

En relación a la percepción sobre la atención sanitaria, en el estudio ENSERio 2016-2017 y en el estudio ENSIHFE, la mayoría de afectados están satisfechos con la atención que reciben, aunque el 16% de pacientes IHF no contestó a dicha pregunta, siendo en algunos casos encuestados que no son atendidos por motivo de su enfermedad. Si analizamos esa satisfacción entre los dos grupos de edad, mayores y menores de 16 años, en el estudio ENSIHFE se produce una inversión de la tendencia, siendo menor la satisfacción en adultos (34,61%) que en los menores (62,15%), ya que este último grupo es el que más utiliza recursos específicos (principalmente atención en centros de referencia en enfermedades metabólicas o unidades específicas). En general, en nuestro país los pacientes que acuden a unidades de metabólicas consideran que la atención sanitaria es buena o muy buena¹⁵. Aunque la imposibilidad en el acceso a la asistencia sanitaria en España (aunque con dificultad) es menor que en otros países europeos la insatisfacción con el sistema sanitario es mayor, contrario a lo que ocurre en otros países¹³. Concordante con el dato anterior, uno de los aspectos que los afectados o familiares de IHF consideran que mejoraría su situación actual es la mejora en la atención sanitaria, siendo esta necesidad mayor en adultos (61,64% de los encuestados) que en menores de 16 años (33,33%).

Un porcentaje muy alto de los pacientes IHF (72%) consideran que han recibido un trato inadecuado por los profesionales sanitarios por desconocimiento de la enfermedad. Uno de los problemas de las ER es su baja prevalencia y el gran número de enfermedades diferentes que existen, haciendo que un profesional sanitario pueda no encontrarse con ningún caso en toda su carrera profesional o a lo sumo un caso aislado, por lo que es imposible mantenerse actualizado en todas ellas. A su vez, como veremos más adelante, uno de los aspectos que en mayor medida consideran los pacientes IHF que mejoraría su situación actual es el mayor conocimiento y formación de los profesionales sanitarios. La aparición del “paciente experto”, debido al asociacionismo y el empoderamiento de los pacientes, ha cambiado la actitud del paciente ante los profesionales y al propio sistema sanitario, pasando de una posición pasiva a una posición activa, además al ser pacientes altamente informados hace necesario que los propios profesionales sanitarios cambien la manera de proceder, ofreciendo una asistencia adecuada y acorde a estas nuevas necesidades^{116,117}.

El buen pronóstico de la enfermedad lleva a que la mayoría de los encuestados IHF (82%) no han sido hospitalizados en los dos últimos años, siendo el porcentaje menor que en los pacientes con otras ER (estudio ENSERio 2016-2017: 64,28%). Aun así, la mayoría de encuestados IHF si acuden a alguna consulta debido a la enfermedad principalmente unidades de enfermedades metabólicas, nutricionistas, endocrinos y hepatólogos. El perfil de las consultas a los que acuden los encuestados del estudio ENSERio es muy diferente debido a la gran variabilidad en el desarrollo y la afectación de las diferentes ER, destacando la neurología, oftalmología, servicios de urgencias, rehabilitación, cardiología o cirugía ortopédica y traumatología. Lo mismo ocurre con otros estudios como el Eurordiscare3 donde el número de consultas a las que acuden los pacientes es elevada debido a la gran morbilidad de las patologías estudiadas (media por paciente de más de 9 servicios médicos diferentes)¹³.

Las pruebas mayoritarias en los pacientes IHF son los análisis biológicos o bioquímicos en más de un 90% de los encuestados, las ecografías (80,95%) y las resonancias (28,57%), siendo estos resultados acorde con las recomendaciones actuales de seguimiento de la enfermedad: análisis bioquímicos (con pruebas de función hepática, renal y determinación de CDT) y el seguimiento de la función hepática con ecografías o resonancias abdominales para determinar posible hepatomegalia y/o esteatosis hepática (secuelas más comunes). Actualmente las recomendaciones diagnósticas de la enfermedad hepática grasa no alcohólica de manera general recomiendan como técnicas de imagen la ecografía hepática (útil en la

valoración inicial), la resonancia magnética (ya que tiene una elevada capacidad diagnóstica y permite cuantificar la grasa hepática) y la elastografía (ya que es la única capaz de determinar el estado de fibrosis)¹¹⁸. Como hemos comentado anteriormente existe un grupo de pacientes, todos ellos adultos, que no contestan o no acuden a consultas relacionadas con la enfermedad por lo que no llevan un control estrecho de las posibles secuelas debidas a la IHF.

La atención sanitaria en menores de 16 años está más especializada que en los adultos, todos los niños IHF encuestados son atendidos por motivo de la enfermedad y la mayoría en unidades de referencia (58,33%), pero en cambio los adultos o no acuden a ningún especialista por motivo de la IHF o no son atendidos en estas unidades (únicamente son atendidos en un CSUR el 25% de los adultos). En la mayoría de los hospitales públicos existen unidades de metabólicas especializadas para niños aunque no tengan la denominación de centro de referencia, dato acorde con el hecho que la mayoría de los pacientes no se han tenido que desplazar fuera de su provincia para ser atendidos a pesar de que solo 5 comunidades autónomas tienen centros de referencia en la fecha de la encuesta (Galicia, Cataluña, Comunidad de Madrid, País Vasco y Comunidad Valenciana). Por otro lado muchos adultos se ven derivados a médicos no especialistas en enfermedades metabólicas o se ven obligados a seguir en unidades pediátricas. La mayoría de los encuestados que son atendidos en otros centros son atendidos principalmente en hospitales públicos, y ninguno en algún centro médico fuera de España. De manera general el 45% de los encuestados IHF que habían acudido a una consulta en los dos últimos años indican acudir a un CSUR, mientras que en el estudio ENSERio 2016-2017 únicamente el 37,88% indicaban conocer que existía un CSUR para su enfermedad (no indicando si se acudía o no a este centro)⁶¹.

6.1.3. GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

La valoración de los gastos que se destinan a la enfermedad tiene una gran importancia en el mantenimiento socioeconómico de las familias con ER, sobre todo relativo a gastos que se derivan de la atención a la discapacidad, demandando, en general, una mayor ayuda económica para soportar los gastos derivados de la enfermedad¹⁴. En los pacientes IHF estos gastos se consideran, de manera subjetiva, mayoritariamente menores del 10% del total de los ingresos del núcleo familiar y son relacionados principalmente con los gastos en alimentación y adquisición de medicamentos. Aunque no existen muchos alimentos

específicos para IHF, como sí ocurre con otras enfermedades como la celiaquía, el hecho de tener que comprar de manera más natural y saludable para evitar los azúcares añadidos o la gran cantidad de aditivos, consideran que es una fuente de gasto extra, como se observa en los comentarios.

6.1.4. USO DE RECURSOS: MOVIMIENTO ASOCIATIVO

Con respecto al movimiento asociativo, el asociacionismo en la IHF es menor (56%) que en el estudio ENSERio 2016-2017 (74,81%), aunque más específico ya que todos pertenecen a la única asociación de IHF en España (AAIHF), no indicando pertenencia a otro tipo de asociación de enfermedades metabólicas como por ejemplo Federación Española de Enfermedades Metabólicas Hereditarias, Associació Catalana de Trastorns Metabòlics Hereditaris, etc. Este dato puede ser debido a que la mayor difusión se realizó a través de la AAIHF, aunque también se realizó un esfuerzo de difusión a través de los médicos de unidades de metabolismo y otras asociaciones de pacientes de enfermedades metabólicas como las citadas anteriormente, aunque no se puede saber con los datos obtenidos de donde se obtuvo la información para participar en el estudio.

Analizando por grupos de edad, el asociacionismo en los menores de 16 años es superior al de los adultos (75% versus 40%), este hecho puede ser debido a varias razones, por ejemplo la incertidumbre y las dudas que se producen en los primeros años tras el diagnóstico (como se pone de manifiesto en los comentarios donde se reiteran las dudas que surgen en los primeros años) o la reciente creación de la asociación (2011) que hace que los pacientes que no han necesitado este recurso a lo largo de su vida no vean su necesidad en la actualidad.

La sociedad moderna actual ha potenciado el papel de las asociaciones y federaciones de pacientes fomentando acciones para la mejora asistencial, social y la investigación de las ER. Hace casi 20 años en el estudio sobre situación y demandas de las ER del IMSERSO se concluyó que las asociaciones de pacientes ejercen una gran labor social a pesar de carecer de infraestructuras suficientes, haciendo mayoritariamente labores de recopilación y difusión de información, apoyo psicológico y emocional y labores de gestión (con administraciones públicas y sociedad)¹². Además, en general, consiguen un alto grado de satisfacción de los asociados¹⁴, como se corrobora con los encuestados que pertenecen a la asociación en el

estudio ENSIHFE donde casi el 90% de los encuestados estaban satisfechos con los servicios y actividades que ofrece la AAIHF. En el estudio ENSERio 2016-2017 también se analizan los datos de las encuestas que FEDER envía anualmente a sus asociaciones federadas; las encuestas entre 2013 y 2016 denotan que las asociaciones tienen como prioridad el diagnóstico, la investigación, la valoración de la discapacidad y dependencia y el acceso a los CSUR. Además, concluyen que todas las acciones se realizan con escasos medios (medios materiales, recursos económicos y humanos), aun así, las asociaciones realizan un gran número de actividades para cubrir las demandas de sus miembros (información, foros, encuentros, asambleas de socios, difusión en medios de comunicación, reivindicaciones ante la administración, apoyo psicológico, actividades lúdicas, gestión de trámites, fomento de la investigación, difusión en colegios, asesoría jurídica e incluso servicios de rehabilitación y fisioterapia)⁶¹. La AAIHF ofrece un servicio de asesoría y reuniones y/o encuentros de familias anualmente, lo que permite compartir experiencias entre afectados y familiares.

6.1.5. PERCEPCIÓN DE LA SITUACIÓN ACTUAL

Los encuestados IHF consideran que han sido discriminados por motivo de su enfermedad en un alto porcentaje, siendo en el caso de la IHF el ámbito de ocio y cultural el más afectado, no así en el estudio ENSERio 2016-2017 donde el ámbito más frecuente de discriminación es el cotidiano.

Los motivos de mayor discriminación en los pacientes IHF es la falta de comida adaptada a sus necesidades (en restaurantes, colegios, campamentos, etc.) lo que limita a la hora de realizar ciertas actividades de ocio o la sensación de que no se toma en serio la enfermedad, esto puede ser debido al incremento de otras intolerancias alimentarias más benignas, tipo malabsorciones a ciertos azúcares, o incluso ciertas modas alimenticias que hace que enfermedades claramente catalogadas como la IHF no se tomen en consideración. El hecho de que los azúcares o polialcoholes no tolerados por estos pacientes no se incluya en la legislación de alérgenos o sustancias capaz de producir intolerancias alimentarias (Reglamento (UE) Nº 1169/2011)¹¹⁹, hace difícil que en restaurantes y demás establecimientos se pueda ofrecer una información adecuada, primero por desconocimiento de la enfermedad y segundo porque no se sienten en la obligación legal de suministrar dicha información. Actualmente en el mercado existen cada vez más productos etiquetados “sin gluten” o “sin lactosa” debido a la

mayor demanda de estos productos (por el incremento del número de afectados) o por las políticas de visibilización de estos colectivos, no ocurriendo lo mismo en el caso de la IHF o la malabsorción de fructosa, siendo enfermedades abandonadas por las marcas comerciales. A pesar de que la legislación actual obliga a indicar en el etiquetado todos los ingredientes de los alimentos¹¹⁹ no es obligatorio especificar la composición completa de ciertos aditivos alimentarios (aromas, saborizantes, colorantes, etc.) que se pueden añadir en grandes cantidades y tienen como soporte ciertos azúcares. Además el reglamento europeo (Reglamento (CE) Nº 1924/2006) de declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos permite declarar que un alimento no contiene azúcares si el producto no contiene más de 0,5 g de azúcares por 100 g o 100 ml¹²⁰, lo que puede crear confusión entre los consumidores.

A pesar de las corrientes actuales en contra del “azúcar” y la tendencia general a reducir su consumo, existen muchos productos manufacturados a los que se les añade sacarosa u otros azúcares por sus propiedades conservantes, para equilibrar sabores (agrios, salados o picantes) o para aumentar el volumen del alimento como ocurre en embutidos, carnes procesadas, pescados marinados, masas y panes, snacks o aperitivos salados, salsas, etc. o se añaden ciertos edulcorantes como el sorbitol por sus propiedades criopreservadoras (principalmente en pescados congelados). Actualmente se están llevando a cabo políticas a nivel europeo para reducir el porcentaje de azúcares añadidos de los alimentos (sacarosa, fructosa, glucosa, jarabe de glucosa y jarabe con alto contenido de fructosa). Entre estas políticas, además de la reducción de azúcares en productos azucarados, se incluyen objetivos de reducción de azúcar en productos a priori “salados” incluyendo el objetivo de reducir un 10% de los azúcares añadidos en los productos cárnicos (chorizo, longaniza, jamón cocido, pechuga de pavo, salchichas, mortadela, etc.), un 18% de azúcares añadidos en salsas como la mayonesa o un 5% en panes envasados (pan de molde o pan tostado; además entre las medidas acordadas con el sector de fabricación se va a ampliar la gama de productos con alternativas sin azúcares añadidos o en las que los azúcares se sustituyan por ingredientes con menor contenido calórico)¹²¹. Este último punto denota la cantidad de azúcares añadidos a productos manufacturados, que hacen que en muchos casos no sean aptos para pacientes con IHF o no se identifiquen como tal en restaurantes o comedores escolares.

Muchas de las reivindicaciones o necesidades de los pacientes IHF relativas a la alimentación son semejantes a las demandas de un estudio reciente en pacientes que padecen

enfermedad celiaca en España (realizado en 2016 a una muestra de más de 12.000 celíacos)¹²². En dicho estudio se consideraba que las cuestiones que afectaban más a la vida cotidiana de los pacientes celíacos fueron el precio de los productos sin gluten (un 90,97 % de los pacientes consideraban que les afectaba “mucho”), la falta de estos alimentos en restaurantes o comedores escolares (89,34 %) o los problemas con el etiquetado (72,40 %). Además el 92% de los encuestados en el estudio de celiaquía tienen una percepción del incremento del coste de los productos “sin gluten” en un 20% respecto a productos similares. Entre las medidas que consideraron que podrían mejorar la situación de las personas celíacas, destacan un mejor etiquetado (22,28 %), ayudas económicas directas (24,93 %), deducciones o beneficios fiscales (25,35 %) y mayor oferta de productos aptos en restaurantes y otros establecimientos de restauración (27,43 %)¹²². Dichas inquietudes se asemejan a las recogidas en la población IHF, donde se recoge que entre los aspectos mejorarían su situación actual está la disposición de ayudas económicas (58%), disposición de alimentos específicos (84%) o el mejor etiquetado (86%), considerando mayoritario el ámbito de discriminación ocio-cultural como hemos comentado anteriormente relativo a restaurantes, campamentos o excursiones (77,5%) y en el ámbito escolar debido, entre otros, a los problemas en el comedor escolar (55%).

Otro de los aspectos que la gran mayoría de encuestados en el estudio ENSIHF consideran que podrían mejorar su situación actual es un mayor conocimiento o formación de los profesionales sanitarios (98%) además de una mayor investigación sobre la enfermedad (96%). Existen pocos estudios que reflejen la necesidad de formación por parte de los profesionales sanitarios y la mayoría de ellos están realizados en el ámbito de la medicina de AP. Una de las inquietudes de estos profesionales con respecto a este tipo de enfermedades es su bajo nivel de conocimiento dificultando el manejo de la enfermedad que tratan, además de la carga asistencial adicional que conllevan¹⁴. Un estudio realizado con médicos, personal de enfermería y trabajadores sociales de AP consideran que hay una experiencia profesional limitada en la atención a las ER pero desestiman una mayor formación de posgrado en ER ya que creen que es innecesaria y poco factible, viendo más importante incidir en necesidades informativas (internet o asociaciones de pacientes) que en necesidades formativas¹²³. En esta línea van encaminadas las acciones realizadas en el marco de la IHF con folletos informativos relacionados con el uso de medicamentos, mejora de la información de la página web, charlas informativas en determinados congresos o jornadas médicas y/o farmacéuticas, etc. En otro estudio sobre las necesidades de formación en médicos de AP en España, aunque valoraban más la formación continuada posgrado con cursos específicos que la formación pregrado,

dichos profesionales obtenían la información sobre las ER principalmente de internet (71%), siendo mucho menor la obtención de información a través de sociedades científicas (26%), revistas especializadas (26%) o asociaciones de afectados (21%). Con respecto a la relación de estos profesionales con las asociaciones de pacientes existían unas expectativas bajas de lo que pueda ofrecer la asociación aunque destacaban una buena acogida cuando el facultativo se pone en contacto con ellas¹²⁴. En AP también se han desarrollado herramientas y protocolos para mejorar la atención y la información a pacientes con ER como por ejemplo el “*Protocolo de Diagnóstico, Información, Coordinación y Epidemiología de Atención Primaria para Personas con Enfermedades Raras*” (DICE-APER) realizado entre la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC) y el IIER que tiene como objetivos proporcionar información básica y de soporte al paciente (a partir de organizaciones de pacientes y administración) y favorecer la coordinación asistencial entre el médico de AP y el médico especialista¹²⁵, este último punto ampliamente demandado por los familiares de afectados de ER¹⁴. No hemos encontrado protocolos o iniciativas semejantes en el ámbito de la Farmacia Comunitaria o Especializada, aunque grupos de trabajo como los grupos de la SEFH de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos (OrPhar-SEFH) trabajan para mejorar la atención a estos pacientes.

En el estudio ENSIHFE, en lo relativo a las fuentes más fiables de obtención de información de los encuestados, se observa claramente como el médico de AE es la principal fuente de información, siendo mayor (y estadísticamente significativa) en los encuestados o familiares de los menores de 16 años (83,33%) que en el grupo de adultos (56%). Este último punto es concordante con el hecho de que muchos de los adultos no son atendidos en unidades especializadas y además perciben una menor satisfacción con respecto a la atención sanitaria recibida. Otros profesionales sanitarios, como el dietista o nutricionista, están por debajo de fuentes de información como la asociación o internet. Por último el farmacéutico (8,16%), el médico de AP (8,16%) o el personal de enfermería (2,04%) están muy por debajo del resto.

Con respecto a las encuestas de CVRS no existe diferencia en la percepción de los diferentes ítems entre adultos y niños, donde la mayoría de los encuestados no tenían problemas de movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar ni ansiedad/depresión. Aun así si existen pacientes, tanto adultos como niños, que tienen algunos problemas en sus actividades cotidianas (debido a la inclusión en el enunciado de este campo actividades como trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares

y actividades durante el tiempo libre), dolor/malestar o ansiedad/depresión. Con respecto al valor de EVA el valor medio fue de 74,84, siendo mayor la valoración del estado de salud global en niños que en adultos (81,33 y 68,85 respectivamente). Si existen diferencias en la escala EVA sobre la percepción del estado de salud global donde hubo un mejor resultado en niños ($p < 0,05$) cuando se utilizaban los datos de todos los menores, pero no así cuando se eliminaban los datos de los menores de 8 años ($p > 0,05$). Los resultados de las herramientas para medir la CVRS en niños se debe usar con precaución, sobre todo porque la herramienta utilizada autocompletada (EQ-5D-Y) está validada en una población de 8 a 18 años, habiendo 10 pacientes que tenían una edad inferior en el momento de la encuesta. Existen otras herramientas para medir la CVRS en niños que son las versiones proxy para la obtención de información a través de los progenitores, tutores o profesionales sanitarios, validadas en niños a partir de los 6 años, pero que no estaba disponible de manera gratuita en el momento de la realización del estudio^{126,127}. Existen otros cuestionarios para medir calidad de vida tanto en niños como en adultos, pero han sido descartados debido a la gran cantidad de ítems que contienen lo que alargaría la encuesta de evaluación de necesidades, no siendo el objetivo principal del estudio.

En la Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE)⁶⁰ que se realiza en nuestro país desde 1987 con una periodicidad de 5 años realizada por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y con la colaboración del INE, incorporó en el informe de 2011/2012 la encuesta de CVRS EQ-5D-5L en mayores de 18 años donde más del 80% de la población declara no tener problemas de salud en ninguna de las dimensiones estudiadas, siendo este dato inferior en los adultos del estudio ENSIHFE (EQ-5D-3L: 53,85%). Si comparamos los datos de la ENSE 2011/2012 y de los adultos del ENSIHFE la dimensión en la que se declara padecer problemas, independientemente de la gravedad, con mayor frecuencia es el dolor/malestar en ambos grupos (25,4% versus 46,15%), aunque el valor es casi el doble en los encuestados que padecen IHF en comparación con la población general. También los porcentajes son mayores en nuestra población en lo referente ansiedad y/o depresión (15% versus 34,62%), y actividades cotidianas (11,1% versus 26,92%), no así en movilidad (14,2% versus 3,85%) y autocuidado (6,2% versus 0%).

Todos los índices calculados en población adulta mayor de 18 años (índice de valores y el complementario el IS) son mayores en la población de la ENSE que en el ENSIHFE, es decir los pacientes IHF cuantifican peor estado de salud que la población general española. El índice

de valores en nuestro estudio en los mayores de 18 años es de 0,822 (0,22) mientras que en el de la ENSE es de 0,914 (0,15) y el valor 100-IS tiene valor medio en la ENSE 2011/12 en adultos de 93,68 (13,49) y en el ENSIHFE es de 93,27 (8,60). Como en la mayoría de los estudios de calidad de vida, la valoración del estado de salud es peor cuanto mayor es la edad, como ocurre en nuestro estudio donde el valor es superior, y por tanto mejor, en los menores de 18 años donde el índice de valores es de 0,870 y el complementario al IS 95,21 (5,99) aunque no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la edad y ambos índices. Existen diferentes técnicas para medir el valor del índice de valores, por lo que se ha calculado de manera diferente en uno y otro estudio, la ENSE ha adaptado su cálculo a la encuesta EQ-5D-5L combinando dos técnicas de medición (la equivalencia temporal compuesta y el método de elección discreta siguiendo la tecnología de valoración desarrollada por el grupo EuroQol), mientras que en el ENSIHFE se utiliza la fórmula publicada por Herdman y colaboradores⁵⁶ adaptada para la población española, por ello los datos comparativos entre ambos valores no pueden tomarse de manera categórica, aunque son concordantes con el resto de datos comparativos entre la encuesta IHF y los estudios en población española.

A su vez, el dato de EVA del ENSE 2011/2012 de los adultos es de 77,53 (18,6), superior al calculado en el estudio ENSIHFE 68,85 (21,51). En el ENSE 2017¹²⁸ únicamente se publican los datos calidad de vida en la población infantil de 8-14 años utilizando el cuestionario KIDSCREEN-10 con un valor de 87,40 (10,55), no comparable con el valor de EVA de los niños de 8-14 años del estudio ENSIHFE [EQ-5L-Y: 81,15 (14,16)], no publicando otros datos relativos a otras encuestas de calidad de vida en niños o adultos en el informe 2017. Las encuestas KIDSCREEN-10 son encuestas de CVRS para niños y adolescentes que constan de 10 preguntas relacionadas con el estado físico, mental y social en los que se contesta según una escala Likert (nunca, casi nunca, algunas veces, casi siempre, siempre) permitiendo obtener un índice general de CVRS¹²⁹.

6.2. CONSULTAS REALIZADAS A TRAVÉS DE LA ASOCIACIÓN

Actualmente internet es una fuente de información cada vez más usada entre pacientes y familiares con ER¹³⁰. Las asociaciones de pacientes son una de las fuentes de información más importantes, lo que hace que la información que se facilita tenga que ofrecer

la máxima calidad posible, existiendo estudios que indican que la calidad de las páginas web de las asociaciones de pacientes son semejantes a las de las instituciones sanitarias¹³¹. Con la visibilización de la AAIHF en internet, principalmente con la creación de la página web en octubre de 2012, se ha generado una fuente de información que ha llevado a más de 30.000 visitantes en 4 años principalmente en España, países de habla hispana de Latinoamérica y países con un alto porcentaje de habitantes hispanohablantes como Estados Unidos.

Según el perfil de consultas realizadas por los diferentes medios a la AAIHF podemos observar un alto porcentaje de preguntas relacionadas con temas de salud (consultas generales sobre la enfermedad, diagnóstico, dieta, edulcorantes, medicamentos, etc.), preguntas que deberían ser contestadas por un profesional sanitario para evitar que la información aportada pueda tener consecuencias negativas en la salud de los afectados. Aunado con el hecho de que la asociación es, detrás del médico especialista, una de las fuentes de información mayoritarias de los encuestados en el estudio ENSIHFE.

La presencia de las asociaciones de pacientes en las redes sociales, tipo Facebook®, está ampliamente distribuida. Un estudio sobre su uso en asociaciones de ER en España entre noviembre de 2013 y enero de 2014 revela que el 70% de las asociaciones tiene presencia en esta red social, utilizándose en su mayoría para promover tareas de sensibilización sobre las ER en general o sobre su propia enfermedad, captación de fondos o publicidad de eventos o productos solidarios¹³². Además muchos familiares y personas con ER utilizan estas redes sociales, principalmente Facebook®, para ponerse en contacto con otros pacientes que padecen la misma enfermedad¹³⁰. La AAIHF tiene presencia en Facebook® y Twitter® pero no son el medio principal de contacto o consulta, suponiendo un porcentaje minoritario con respecto a la página web o el correo electrónico, debido presumiblemente a la poca actividad de la asociación en estas redes sociales en la actualidad.

Por otro lado, un problema creciente en nuestra sociedad es la aparición de otras intolerancias alimentarias, como puede ser la malabsorción de fructosa. El hecho de que a esta enfermedad se le llame incorrectamente “intolerancia a la fructosa” (por semejanza con otras intolerancias gastrointestinales como la “intolerancia a la lactosa”) hace que en muchas ocasiones se recurra por error a la página de la AAIHF en vez de a páginas o grupos de Facebook® de malabsorción. Un alto porcentaje de las preguntas que se han realizado a la asociación de IHF (25,91%) son sobre estas enfermedades relacionadas con el metabolismo o

la absorción de fructosa indicándolo expresamente en el mensaje o por alusión al método diagnóstico (prueba de hidrógeno espirado) que es diferente entre ambas enfermedades. En muchos casos no se puede discernir si la consulta es de una persona que padece malabsorción de fructosa o IHF, ya que no lo especifican en el texto de la consulta.

6.3. PERFIL DEL USO DE MEDICAMENTOS EN IHF

No existe un tratamiento para suplir la deficiencia enzimática de la aldolasa B o cualquier otro tratamiento específico para paliar la sintomatología de los pacientes que padecen IHF, pero debido a las características propias de la enfermedad hace que sea necesario el uso de algunos medicamentos o suplementos, principalmente multivitamínicos, para suplir la deficiente ingestión de estos micronutrientes con la dieta. Más de la mitad de los encuestados (68,89%) utilizan algún medicamento o suplemento de manera continua o permanente recetado por el médico especialista de la sanidad pública (84,37%), y es mayoritario el porcentaje de encuestados que consideran que disponen del tratamiento que precisan para su enfermedad (44%).

La mayoría de los medicamentos o suplementos que se utilizan en estos pacientes son suplementos vitamínicos: polivitamínicos (51,61%), complementos únicamente de vitamina C (32,26%) o complemento de ácido fólico (29,03%). El complemento con polivitamínicos o de vitamina C, está dentro de las recomendaciones clásicas de la IHF debido a su consumo deficiente debido a las características restrictiva de la dieta en lo relativo a frutas y verduras, sobre todo de vitamina C. En algunas ocasiones el multivitamínico aporta vitaminas que no están deficientes en la dieta del afectado, por lo que se sustituye por un complemento únicamente de vitamina C para evitar la sobredosificación del resto de vitaminas (sobre todo de las vitaminas liposolubles) y minerales.

La vitamina C o ácido ascórbico es una vitamina esencial en los humanos debido a nuestra incapacidad de obtenerla endógenamente a partir de la glucosa o galactosa (como si ocurre en otros mamíferos y plantas) debido a la deficiencia de gulonolactonaoxidasas. La ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina C depende de la edad y características propias del individuo como el sexo, gestación, lactancia o ser fumador^{133,134} (Tabla 29). Se considera que con el consumo de 5 raciones de frutas y verduras diarias se alcanzarían estos

requerimientos (superiores a 60 mg diarios), pero en los pacientes IHF esta recomendación es antagónica a una dieta adecuada.

Tabla 29. Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de Vitamina C y ácido fólico.

EDAD	IDR Vitamina C	IDR Ácido fólico
0 a 6 meses	40 mg/día*	65 mcg/día*
7 a 12 meses	50 mg/día*	80 mcg/día*
1 a 3 años	15 mg/día (máximo 400 mg diarios)	150 mcg/día
4 a 8 años	25 mg/día (máximo 650 mg diarios)	200 mcg/día
9 a 13 años	45 mg/día (máximo 1.200 mg diarios)	300 mcg/día
14 a 18 años	75 mg/día varones 65 mg/día mujeres 80 mg/día embarazas 115mg/día mujeres lactantes (máximo 1.800 mg diarios)	400 mcg/día 600 mcg/día embarazadas 500 mcg/día mujeres lactantes
Mayores de 18 años	90mg/día varones 75 mg/día mujeres 85 mg/día embarazadas 120 mg/día mujeres lactantes Fumadores extra de 35 mg/día (máximo 2.000 mg diarios)	

* Ingesta adecuada (no existe suficiente evidencia para establecer una IDR)

Las principales fuentes de vitamina C son las frutas y verduras, mayoritariamente cítricos, brócoli, coliflor, espinacas, patatas, kiwis, fresas, fresas y tomates crudos. En IHF se permite el consumo de verduras una vez al día de aquellas con una cantidad menor de 0,5 g de fructosa por cada 100 g de porción comestible (como por ejemplo: brócoli, apio, champiñones, patata vieja, espinacas, berros, acelgas, escarola o endibias) o 2-3 veces por semana aquellas con una cantidad de fructosa de 0,5 g-1 g de fructosa/100 g (espárragos, col, coliflor, calabacín, pepino, puerro, patata nueva, calabaza, rábanos o nabos)³¹. Aun así, esta recomendación no llega a las 5 raciones de frutas y/o verduras al día y además se recomienda su consumo cocido para reducir su cantidad de fructosa (ya que se queda en el agua de cocción)^{31,44} lo que hace que se destruya la mayor parte de la vitamina C presente en el alimento debido al calor (alrededor de un 35%)^{135,136}. Además en general la frecuencia de consumo real de verduras aptas en pacientes IHF es inferior a estas recomendaciones. En un estudio realizado en pacientes de IHF en España, se observó que entre las verduras que puedan tener más cantidad

de vitamina C y que más frecuentemente se consumían eran la patata y la espinaca (un 85% y 65% respectivamente las consumen con una frecuencia diaria y/o semanal) y solo el 36% de los encuestados consumían brócoli con esta frecuencia. Entre los frutos, los únicos permitidos son el limón y aguacate, aunque como ocurrían anteriormente únicamente se consumen en un 26,92% y un 30,77% de manera frecuente o muy frecuente, el jugo de lima que también según algunos autores estaría permitido en IHF no se consume frecuentemente entre los afectados de IHF. El resto de verduras presumiblemente aptas o limitadas se consumían con aún menor frecuencia¹³⁷.

La deficiencia en el consumo de esta vitamina puede provocar escorbuto, caracterizado por la presencia de fatiga (síntomas iniciales), sangrado de encías, caída de dientes, problemas en la cicatrización, manifestaciones cutáneas (petequias, hemorragias, hematomas, equimosis, etc.) e incluso problemas mentales tipo labilidad emocional, histeria, hipocondriasis o depresión; además en niños pueden aparecer alteraciones muscoesqueléticas (cojera, dolor, pseudoparálisis en miembros inferiores, etc.). En algunos centros médicos es posible realizar medición de la cantidad de vitamina C en sangre plasmática o en leucocitos, siendo este último el método más fiable de determinación de la reserva corporal de esta vitamina, y así poder determinar si hay una deficiencia en el consumo diario de la misma¹³⁵.

Hay que tener en cuenta que la suplementación con vitamina C no están exenta de efectos secundarios. En general su absorción se ve disminuida a medida que se aumenta la dosis consumida (su absorción en el intestino delgado está mediada por un transporte activo sodio dependiente aunque a altas dosis se puede producir absorción por difusión pasiva), por ello su biodisponibilidad oral disminuye a medida que aumentamos la dosis, así para una dosis de 30 mg es del 87%, del 80% para 100 mg, del 72% para 200 mg, del 63% para 500 mg y con dosis mayores de 1 gramo la biodisponibilidad es menor del 50%. Dosis diarias mayores a 500 mg no han demostrado tener un efecto en aumentar las reservas tisulares o los niveles plasmáticos de dicha vitamina. Al ser una vitamina hidrosoluble, el exceso de vitamina y sus metabolitos inactivos se elimina vía renal y digestiva, aunque el uso prolongado de grandes cantidades puede inducir un aumento de su propio metabolismo. Existe poca probabilidad de intoxicación con el consumo continuado como suplemento, aunque al ingerir dosis por encima de las recomendaciones, se pueden formar cristales de oxalato, urato o cistina, artritis gotosa, insomnio, dolor de cabeza, alteraciones gastrointestinales (diarrea), etc. La administración es

preferible por las mañanas y acompañado de alimentos, para evitar las alteraciones gastrointestinales.

No existen formulaciones comerciales únicamente de vitamina C para niños que sean aptas para pacientes con IHF, ya que muchas de ellas contienen sacarosa o sorbitol, o las formulaciones que son aptas no se adaptan a la IDR (únicamente están comercializados comprimidos o cápsulas de 500 mg, 750 mg o 1.000 mg) o existen en presentación IV en ampollas de 1 g, por lo que en muchas ocasiones deben prepararse como fórmulas magistrales (principalmente en cápsulas con la dosis correspondiente por el peso o papelillos). Una amplia mayoría de los tratamientos prescritos entre los encuestados son recetados por médicos de AE de la sanidad pública, aun así, la solicitud para facturar al Sistema Nacional de Salud recetas de fórmulas magistrales no incluidas en los conciertos, como es el caso de la vitamina C, entre las consejerías de sanidad de cada comunidad autónoma y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de dicha comunidad, requiere una serie de trámites específicos que se deben hacer por paciente, receta y oficina de farmacia (aportando un formulario e informe médico), lo que hace que en muchas ocasiones no se realice, como se reitera en los comentarios libres del estudio ENSIHFE, donde existen quejas sobre la no financiación de dicha fórmula o medicamento. Además, aunque se realice este trámite el aporte económico suele ser elevado (alrededor de 15-20€ al mes).

Otro complemento utilizado en los pacientes IHF es el ácido fólico (29,03% de los encuestados en el estudio ENSIHFE). Esta prescripción está basada en la teoría de que este compuesto podría aumentar la actividad de las enzimas glucolíticas, entre las que se encuentra la aldolasa B⁴⁴, más que por una deficiencia en la dieta, aunque no existen estudios específicos en pacientes con IHF para corroborar dicha teoría. El ácido fólico es un nutriente esencial y tiene funciones como cofactor en numerosas enzimas y en determinadas rutas metabólicas (sobre todo en la síntesis de purinas y pirimidinas), además de ser esencial en la eritropoyesis por lo que su deficiencia causa anemia megaloblástica. Su determinación se puede realizar en analíticas de sangre en peticiones estándar por lo que la comprobación de si se hace una IDR (Tabla 29) adecuada es sencilla. Como fuentes de ácido fólico destacan las carnes, hígado, huevos, leche, yogur, cereales y lentejas o vegetales como las espinacas, acelgas, brócoli o espárragos verdes. Al contrario que lo que ocurría con la vitamina C el método de cocción en olla a presión o con cocciones cortas no parece que destruya el ácido fólico presente en el alimento^{136,138,139}. Las carnes, hígado, huevos y lácteos no están restringidos en la dieta IHF, y la

lenteja es la legumbre más frecuentemente consumida (44,4% la consumen semanalmente o varias veces a la semana), al igual que las verduras verdes como espinacas, acelgas o brócoli son frecuentemente consumidas en IHF (65%, 44% y 36% consumidas con una frecuencia entre semanal y diaria respectivamente), aunque no es así con los espárragos verdes donde un 65% no los consume nunca¹³⁷.

Por otro lado, más de un tercio de los pacientes indican tomar glucosa (n=10/31; 32,26%). Se desconoce si la inclusión de la glucosa en el apartado de medicamentos de la encuesta es debido a que en algunos casos se compra en las Oficinas de Farmacia o en formulaciones de dextrinomaltoza comerciales (algunas de ellas financiadas) y se usa como edulcorante o se utiliza como suplemento a la dieta para obtener hidratos de carbono de acción rápida.

Aunque la mayoría no ha tenido dificultad en el acceso de estos medicamentos o suplementos, muchos de ellos en comentarios se quejan de la no financiación de los mismos o las demoras en el visado de inspección, al igual que ocurre con los pacientes con otras ER o enfermedades metabólicas. En el estudio ENSERio 2016-2017 igualmente un número mayoritario de pacientes dispone de los medicamentos sin dificultad, pero también se indican ciertas dificultades en la obtención de los mismos principalmente porque son productos demasiado caros, indicados para patologías que no son las que padecen los pacientes, falta de suministros y/o existencias del producto, etc.⁶¹. En otros estudios con pacientes y familiares con enfermedades metabólicas también se reflejan las dificultades y escasa disponibilidad de productos de alimentación específicos, fármacos (medicamentos no financiados y necesidad de fórmulas magistrales) y otros recursos¹¹⁵.

El porcentaje de uso de medicamentos o suplementos es superior en niños que en los adultos (83,33% versus 52,38%, $p < 0,05$), puede ser debido que son suplementos que no mejoran la evolución ni el pronóstico de la enfermedad, y que una vez pasada la etapa infantil los adultos deciden no tomar o que no son prescritos debido a la falta de atención sanitaria especializada en muchos de los adultos, como hemos comentado anteriormente muchos de ellos no acuden a un médico especialista en IHF y esto hace que no se sigan las recomendaciones establecidas en la IHF.

Si comparamos los datos de nuestro estudio con los del estudio ENSERio 2016-2017 con respecto al uso de medicamentos, en ambos grupos con respecto al total de encuestados la mayoría dispone de los medicamentos que necesita con o sin dificultad (62% versus 64,34%), siendo tratamientos de larga duración, prescritos mayoritariamente por médicos especialistas de la sanidad pública.

6.4. PAPEL DEL FARMACEÚTICO EN LA IHF Y PROYECTOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS

En general los pacientes con ER son pacientes que consumen un alto número de medicamentos o fórmulas magistrales, productos sanitarios, productos dietéticos, etc. por lo que acuden de manera regular a las Oficinas de Farmacia Comunitarias o Servicios de Farmacia Hospitalaria para su dispensación, demanda de asesoramiento y/o información (vinculados o no al propio proceso de dispensación)¹⁴⁰.

Iniciativas recientes como el proyecto de desarrollo de una base de datos de fórmulas magistrales para ER (desarrollado por el “Grupo de Farmacotecnia” junto con el “Grupo de Pediatría” y el de “Enfermedades minoritarias y medicamentos huérfanos” de la SEFH) pone de manifiesto la labor del farmacéutico, más allá de la definición clásica de AF, facilitando información y bibliografía para la elaboración de fórmulas magistrales, proporcionando información para pacientes, recabando información sobre tolerancia y efectos adversos, etc. Papel esencial debido a las características de pacientes afectados de dichas ER, donde muchas de ellas se diagnostican en la edad pediátrica donde la formulación magistral tiene un papel primordial¹⁴¹.

En el caso de la IHF no existe ningún tratamiento específico para la enfermedad y muchos pacientes incluso no necesitan ningún tratamiento, además son personas con menor tasa de ingresos hospitalarios que en el resto de ER. Aun así, existe un número elevado de consultas a la AAIHF relacionadas con medicamentos o con edulcorantes (en muchos casos estos últimos también son excipientes por lo que la información es común), sumando casi un cuarto del total de las consultas realizadas, siendo la segunda causa de consulta detrás de la dieta, por lo que el farmacéutico podría tener un papel esencial en la información sobre estos ítems ya que es el especialista más capacitado para informar de una manera más específica.

A pesar de los avances en el etiquetado de medicamentos, la información sigue siendo deficitaria, se han detectado errores graves en la definición de algunos edulcorantes en fichas técnicas que podrían tener consecuencias graves en este tipo de pacientes. El más relevante es el relativo al jarabe de glucosa, excipiente permitido en IHF, que se ha utilizado como sinónimo de excipientes contraindicados como el jarabe glucosa-fructosa o el jarabe de maltitol (jarabe de glucosa hidrogenada)¹⁴², y además la información facilitada por los fabricantes ha sido deficiente y lenta en algunos casos, al igual que la respuesta de las administraciones sanitarias (cuyas modificaciones en fichas técnicas se han producido años más tarde de su notificación). Por todos estos motivos, el farmacéutico, tanto hospitalario como comunitario, puede involucrarse directamente en una participación activa o AF cooperando con el médico y el resto de profesionales sanitarios para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

Un ejemplo semejante en medicamentos puede ser el caso de los celíacos, ya que el gluten es también un excipiente de los llamados antiguamente de “declaración obligatoria” y por tanto en prospecto y ficha técnica debe aparecer una nota alertando de su presencia en el medicamento. Aunque el 87,57% de los medicamentos autorizados no contiene gluten, en el estudio del Defensor del pueblo de 2016 se recalca la necesidad de algún sistema de alerta en la prescripción (ya que actualmente en la mayoría de comunidades autónomas se realiza por principio activo) o en el momento de la dispensación para evitar la dispensación de medicamentos no aptos¹²², reivindicación que podría ser extrapolable a los pacientes que padecen IHF en España.

El menor contacto con los Servicios de Farmacia o las Oficinas de Farmacia Comunitaria puede ser uno de los motivos por lo que en el estudio ENSIHFE menos de un 10% de los encuestados consideraban al farmacéutico como una fuente fiable de información sobre su enfermedad, muy por debajo del médico especialista, asociación de pacientes, nutricionista o incluso internet. Concordante con este hecho es también el bajo porcentaje de pacientes que considera como fuente fiable el médico de AP. La poca asiduidad de los pacientes a estos centros y la poca formación específica de estos profesionales en enfermedades con tan poca prevalencia, pueden ser motivos de la falta de fiabilidad. En estudios relativos a la información sobre medicamentos en ER crónicas (ej. vasculitis), el farmacéutico es consultado menos frecuentemente que el médico e internet, e incluso se considera su información menos fiable,

siendo las mujeres y los pacientes que acuden a las Oficinas de Farmacia más propensos a utilizar al farmacéutico como fuente de información¹⁴³.

Además, en relación a los motivos de haber recibido un trato inadecuado por parte de los profesionales sanitarios, uno de los más repetidos es la falta de conocimiento sobre la composición de los medicamentos (n=6/14; 42,86%). A su vez, entre los aspectos generales que podrían mejorar su situación actual destacan el mayor conocimiento o formación de los profesionales sanitarios y disponer de medicamentos para la enfermedad. Por lo que el farmacéutico podría tener un papel esencial como consultor y formador de otros profesionales sanitarios.

Desde la década pasada se ha demandado la creación de grupos interdisciplinares, incluyendo pacientes y otros agentes sociales, que junto con profesionales sanitarios permitan la creación de grupos de expertos para facilitar una asistencia médica integral de los pacientes con ER¹⁴⁴. El farmacéutico, debido a su amplia formación, puede ser un buen asesor, no solo en la parte farmacológica, sino en otro tipo de asesoramiento relativo a información general sobre aspectos dietéticos, información genética o información sanitaria como apoyo de otros profesionales sanitarios.

Mediante el conocimiento de las necesidades sociosanitarias de los pacientes con IHF se pretende analizar y realizar acciones directas relacionadas con la profesión farmacéutica para mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes con esta ER. El farmacéutico, al igual que el médico y recientemente los nutricionistas, debe ser una persona clave para el manejo de estos pacientes. Además, permitiría crear líneas de actuación y posibles estudios posteriores sobre esta enfermedad.

Las consultas relacionadas con medicamentos suelen relacionarse con la necesidad de conocer si los excipientes que los contienen son o no aptos para pacientes con IHF. Tras la revisión de los principales excipientes que aparecen en el nomenclátor de la AEMPS se han identificado más excipientes controvertidos para los pacientes IHF que los citados en la legislación europea sobre excipientes, en esta legislación se incluyen aquellos que podrían suponer en principio un problema mayor de seguridad ya que son los que más cantidad de fructosa o sorbitol liberan (fructosa, sacarosa, sorbitol, maltitol, lactitol e isomaltitol),^{47,48} aunque algunos de ellos se hidrolizan en muy pequeña cantidad en el tracto gastrointestinal

por las disacaridasas intestinales y liberan pequeñas cantidades de sorbitol (lactitol e isomaltitol)³². Existen otros excipientes en los que existen dudas o se desconoce la cantidad de fructosa o sorbitol liberado o se desconoce su composición existiendo información controvertida sobre su tolerancia o no en pacientes con IHF.

Además existen denominaciones erróneas de excipientes en el nomenclátor de la AEMPS y en las fichas técnicas, sobre todo se han detectado grandes errores en relación a la denominación de almidones o derivados de la glucosa donde se mezclan varios conceptos¹⁴²:

- Clasificación en el nomenclátor como "almidón de maíz parcialmente hidrogenado" pero en las fichas técnicas de esos medicamentos aparece "almidón de maíz pregelatinizado" y no almidones o azúcares hidrogenados. El almidón pregelatinizado o modificado es un tipo de almidón donde parte de sus cadenas de glucosa se rompen variando sus propiedades viscosizantes dando lugar a derivados más o menos largos de glucosa (amilosa, amilopectina, almidón no modificado, etc.)⁶³, siendo por tanto un excipiente apto en pacientes IHF. En cambio el almidón hidrogenado, contraindicado en IHF, da lugar a la transformación de parte de sus moléculas de glucosa en sorbitol, que dependiendo de su unión con el resto de azúcares dará lugar a derivados que se hidrolicen más o menos en el tracto gastrointestinal (polidextrosa, maltitol, polisacáridos o monosacáridos hidrogenados)³².

- Clasificación en el nomenclátor como "glucosa líquida" pero en la ficha técnica indican que es "jarabe de glucosa hidrogenado" pero como sinónimo de "jarabe de glucosa" en vez de "jarabe de maltitol o jarabe de sorbitol" que es lo que realmente contiene el medicamento (confirmado con el laboratorio fabricante).

- Clasificación como "glucosa líquida" o "jarabe de glucosa", tanto en el nomenclátor como en la propia ficha técnica, cuando en realidad es "jarabe de glucosa-fructosa" (confirmado con el laboratorio fabricante) y clasificación como "jarabe de maíz" cuando realmente es "jarabe de maíz con alto contenido en fructosa". La isomerización del almidón/glucosa a fructosa es un proceso de transformación del almidón o la glucosa en fructosa por la glucosa isomerasa dando lugar a la transformación del "jarabe de glucosa" en "jarabe de glucosa y fructosa" aumentando así su poder edulcorante, siendo un excipiente totalmente contraindicado en IHF; el jarabe de glucosa-fructosa más conocido es el jarabe de

maíz alto en fructosa (*HFCS=High-fructose corn syrup*)³² ya que su principal fuente de obtención es el jarabe de maíz.

La glucosa o derivados (maltodextrina o almidón) son los principales edulcorantes utilizados en pacientes IHF, lo que hace que estos errores puedan generar problemas graves de seguridad a la hora de tomar un medicamento.

También existe controversia en el tema de las gomas (goma arábiga, goma tragacanto, goma guar, goma xantán, etc.), y otros polisacáridos coloidales (tipo carragenatos), ya que se desconoce la presencia o no de azúcares en su composición, aunque la mayoría de ellos no se hidrolizan a nivel gastrointestinal y su absorción es mínima. Por ejemplo los carragenatos son hidrocolides derivados de la galactosa pero algunas marcas pueden incluir azúcares para mejorar sus propiedades o la goma xantana que se obtiene de la fermentación de glucosa o sacarosa^{65-67,74,75,77,78}, desconociendo la repercusión que puede tener su consumo en los pacientes IHF.

Según la legislación actual los aromas y saborizantes se pueden declarar con términos genéricos (por ejemplo: aroma de, perfume de o sabor a) pero se debe declarar de forma específica cualquier componente relevante conocido con acción o efecto reconocidos como son la fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, isomaltitol o lactitol^{47,48}. Aun así, existen muchos de ellos que son jugos o extractos de frutas y se desconoce su composición exacta, o son sustancias que están contraindicadas en pacientes IHF por su propia composición (miel, vainilla, regaliz, etc.). Lo mismo ocurre con los colorantes, que también pueden ser obtenidos por métodos mecánicos a partir de frutas (rojo remolacha) o a partir de azúcares (colorante caramelo), encontrándonos en la misma situación de desconocimiento de su composición real en cuanto a la cantidad y tipo de azúcares presentes. Otros productos como jarabe de saúco, jarabe de tomillo, jarabes de frutas o miel también contienen azúcares en su composición sin especificar cuáles ni alertar para pacientes IHF.

Por último los ésteres de sacarosa o ésteres de sorbitol (SPAN) son sustancias que se pueden hidrolizar por las esterasas liberando sacarosa o sorbitol⁸⁷⁻⁸⁹, aunque en la mayoría de los casos se utilizan en preparaciones tópicas como tensioactivos o surfactantes, cuando se utiliza en preparaciones orales o IV es necesario tener precaución ya que no aparece ninguna alerta en prospecto o ficha técnica para pacientes IHF. Por otro lado, los polisorbatos

(TWEENS) son ésteres de sorbitol y ácidos grasos polioxietilenados donde el enlace entre el sorbitol y el óxido de etileno no se puede hidrolizar, por lo que no se produciría la liberación de dicho polialcohol⁸⁸, a pesar de ello existe un caso clínico publicado en un paciente con IHF donde tras la administración de un medicamento con polisorbato 80 (amiodarona que contiene 300 mg de polisorbato 80, por lo que se administró una dosis en bolo de 600 mg de polisorbato seguido de una infusión de 200 mg/hora) se describe una sintomatología con alteraciones hepáticas, alteraciones renales e hipoglucemia, semejantes a las que se producen tras la administración de fructosa o sorbitol en estos pacientes¹⁴⁵. Debido a que hay otros estudios donde se describe toxicidad hepática y renal en pacientes que se les administra medicamentos que contienen polisorbato como excipiente con una sintomatología semejante tanto en adultos¹⁴⁶ como en niños prematuros (tras administración de soluciones de vitamina E con polisorbato 80 y 20)¹⁴⁷, no se puede concluir que la sintomatología en el paciente IHF pueda deberse a la liberación de sorbitol. Además actualmente en la ficha técnica de la amiodarona aparece la siguiente advertencia *“Recientemente se han comunicado casos de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración iv que pudieran deberse al disolvente (polisorbato 80) que la vehiculiza”*¹⁴⁸.

Con respecto a los dípticos informativos sobre medicamentos realizados para la asociación su principal función es proveer de información a los servicios de urgencias, AP, farmacia, etc. donde creemos que son los lugares donde la formación e información de los profesionales es más deficitaria, aunque también puede servir de guía para los médicos de las unidades metabólicas habituales de los pacientes. Los dípticos, tanto los elaborados para profesionales sanitarios como los dípticos generales para el ámbito de la restauración han sido difundidos entre los socios de la AAIHF y serán colgados en la nueva página de la asociación (<http://www.aaih.com/>), siendo traducidos a varios idiomas para su utilización en países de habla no hispana (inglés, francés e italiano).

6.5. LIMITACIONES DE ESTUDIO

ENCUESTA DE EVALUACIÓN DE NECESIDADES:

- Se utiliza el cuestionario del estudio ENSERio, ya que ha sido utilizada en una muestra amplia de pacientes y familiares ER. A pesar de que en muchos aspectos la población es en un principio diferente (sobre todo en lo relativo al grado de discapacidad) y el cuestionario no adaptarse estrictamente a las características o demandas de nuestra población, se descartó el realizar un nuevo cuestionario específico para IHF por la imposibilidad de conseguir un suficiente tamaño muestral para un pretest o validación, ya que esta población pretest tendría que ser la misma a la población a estudio. Se utiliza el mismo formato y redacción de las preguntas, solo haciéndose algunas adaptaciones puntuales. El cuestionario del estudio ENSERio en 2009 ha sido contestado por una muestra de 715 afectados y familiares de ER por lo que lo consideramos un test validado¹⁶.
- En muchas de las preguntas, se añadió la posibilidad de responder con preguntas abiertas para poder expresar opiniones o inquietudes que no se ven reflejadas en la encuesta debido a las características propias de la IHF. Esto genera una mayor complejidad de la codificación de estas respuestas, principalmente por su variedad.
- Se ha tenido dificultad para llegar al suficiente tamaño muestral para obtener una muestra representativa de los pacientes con IHF en España. Según Orphanet se estima una prevalencia de 1-9 cada 100.000 habitantes, estos datos de prevalencia están basados en registros (RARECARE, EUROCAT, etc.), institutos nacionales e internacionales de salud, búsquedas en Medline®, bibliografía e información de expertos, por lo que no podemos conocer los datos reales de prevalencia en nuestro ámbito. Esta es una enfermedad que se empezó a diagnosticar en nuestro país en los años 80, por lo que a priori los pacientes diagnosticados son menores de 40 años. Actualmente se están diagnosticando algunos casos en adultos, pero la mayoría de los pacientes mayores de 40 años pueden no estar diagnosticados de la enfermedad al haber eliminado el consumo de alimentos que les hacían daño o puedan haber fallecido a causa de la enfermedad o las secuelas, por lo que es muy probable que la población real sea mucho menor a la población estimada.

- Algunas preguntas están relacionadas con los primeros momentos del diagnóstico por lo que habrá diferencias entre pacientes que han tenido este proceso más recientemente que otros. Además habrá discrepancias en las preguntas más subjetivas dependiendo de si es el propio afectado el que responde o es un familiar.
- Las encuestas online pueden tener algunos sesgos que actualmente no están bien documentados. Algunos de ellos pueden deberse a que la muestra no sea representativa ya que no todos los pacientes pueden tener acceso y/o buen manejo de internet, no permite el aclarar ciertas dudas durante la encuesta (al contrario de las encuestas cara a cara), el anonimato impide corroborar la fiabilidad de la información aportada por los pacientes, etc.⁹⁷ Con respecto al primer punto los familiares de pacientes con ER son usuarios activos en internet y redes sociales, y con alta participación en foros y grupos o comunidades online, e incluso se comunican con sus médicos vía telemática (email mayoritariamente, pero también vía Facebook® u otras redes sociales)¹⁴⁹. Hay que tener en cuenta que la población que usa internet y maneja redes sociales, está más informada que el resto de la población. Para minimizar este sesgo y no excluir a personas que no manejan estos recursos se ha hecho difusión en formato pdf y/o papel de la encuesta entre las unidades de metabólicas y otras asociaciones de ER y se ha permitido su envío a través de correo postal, aunque no se ha recibido ninguna encuesta por este medio.
- El contacto con los pacientes se ha realizado principalmente a través de asociaciones de pacientes y redes sociales, por lo que son personas movilizadas y con un mayor interés en la enfermedad que otras personas que pueden verse fuera de este entorno por desconocimiento o por no tener acceso a estos recursos.

CONSULTAS A TRAVÉS DE LA AAIHF:

- Con respecto a las consultas realizadas a través de la página web y correo de la asociación (AAIHF) hay que tener en cuenta que no es una herramienta diseñada para la investigación, por lo tanto no es posible sacar conclusiones sobre las demandas de los pacientes y familiares.

6.6. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Entre las nuevas líneas de investigación se va a trabajar en dos líneas prioritarias encaminadas en una mejora en la búsqueda de medicamentos con excipientes aptos con el desarrollo de alguna aplicación informática y desarrollo y/o investigación de nuevas fórmulas magistrales para aquellos medicamentos que no disponen de alternativa apta actualmente en el mercado.

1. Desarrollo de una aplicación informática para móviles para búsqueda de medicamentos con excipientes aptos, a través de la descarga de todos los medicamentos comercializados según el *Nomenclátor de Prescripción* de la AEMPS actualizado utilizando los siguientes parámetros de la base de datos: principio activo, nombre comercial, excipientes, vía de administración (Figura 23)

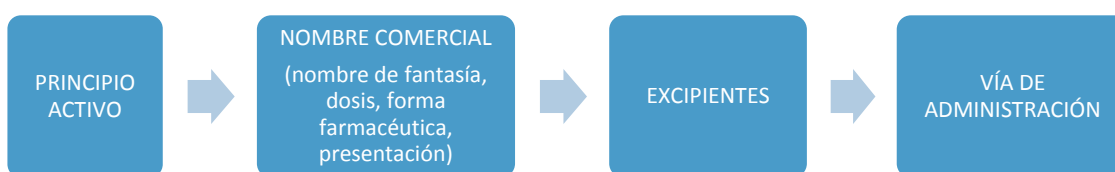


Figura 23. Parámetros de la aplicación informática sobre medicamentos en IHF

Se desarrollará la aplicación para que se pueda acceder a diferentes grados de información para cada principio activo, clasificando los medicamentos en cuatro categorías utilizando un código de colores tipo “semáforo” (Figura 24)

En la actualidad el uso de nuevas tecnologías y el desarrollo de aplicaciones de salud tienen una gran acogida entre profesionales sanitarios y pacientes. Un ejemplo de ello es el desarrollo de aplicaciones para pacientes con enfermedad celíaca, que tienen gran relevancia en número de descargas y en medios de comunicación¹⁵⁰. En nuestro caso, al igual que ocurre con el resto de enfermedades de baja prevalencia, la repercusión social puede no ser tan significativa pero la mejora en la información se espera que sea relevante para este grupo de pacientes, sobre todo por la complejidad, la falta de información y el gran número de excipientes contraindicados en esta población.

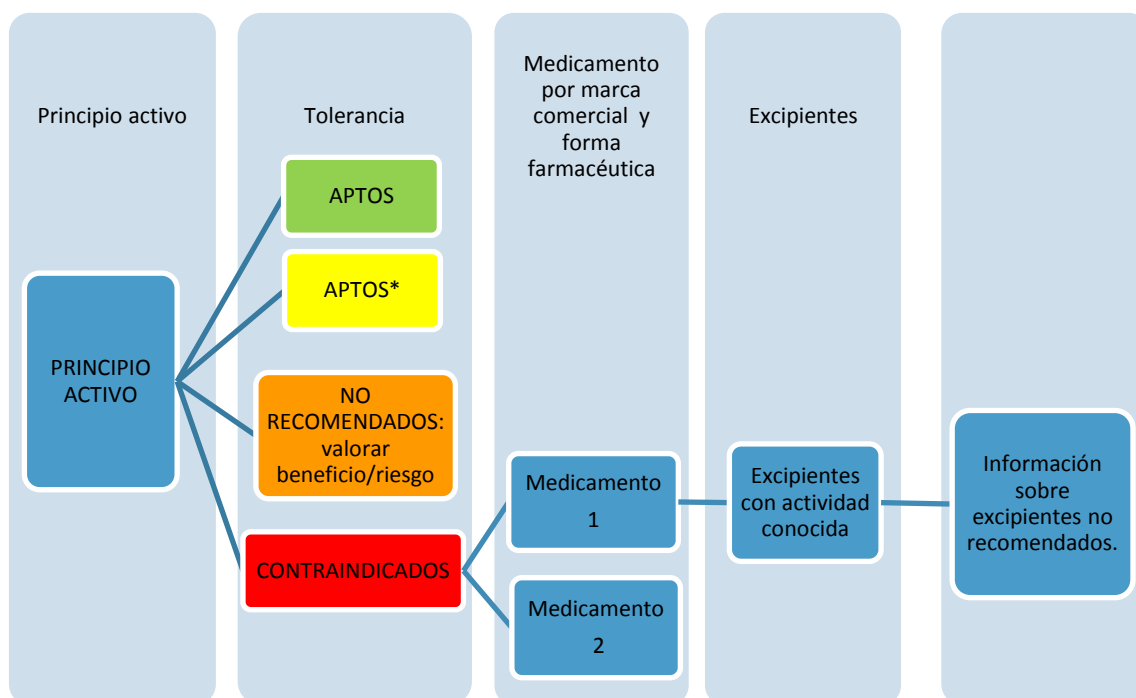


Figura 24. Estructura de la aplicación informática sobre medicamentos en IHF

2. Desarrollo e investigación de fórmulas magistrales: Existen principios activos que no disponen de una alternativa apta para pacientes con IHF, sobre todo en lo relativo a la población pediátrica ya que la mayoría de las formas farmacéuticas líquidas orales contienen sacarosa u otros edulcorantes no permitidos (sorbitol o maltitol principalmente). El desarrollo de formulaciones con excipientes permitidos adaptadas a la población pediátrica (jarabes, suspensiones, cápsulas, papelillos, etc.) puede suponer una mejora en la calidad y seguridad en el uso de medicamentos en esta población.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1.- El 68,98% de los encuestados con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF) utilizan algún medicamento o suplemento, principalmente complementos vitamínicos (polivitamínicos, complementos de vitamina C y/o de ácido fólico). El uso de medicamentos o suplementos es superior en pacientes pediátricos que en adultos con IHF.

2.- Únicamente el 4% de los encuestados poseen el certificado de discapacidad, muy alejado de los altos porcentajes de discapacidad que se dan en el conjunto de las enfermedades raras (81,23%).

3.- Con respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el 54% no refieren ningún problema de salud, aunque los valores de la escala visual analógica del estado de salud general y los índices de salud relacionados con la calidad de vida son peores que los obtenidos en encuestas generales en la población española.

4.- Más de la mitad de los encuestados se ha sentido discriminado alguna vez por motivo de la enfermedad siendo más frecuentes las dificultades relacionadas con actividades de ocio y/o culturales (asistencia a restaurantes, campamentos y excursiones escolares, etc.) y en el ámbito escolar (comedor escolar).

5.- El 98% de los pacientes con IHF encuestados consideran que un mayor conocimiento o formación de los profesionales sanitarios sobre su enfermedad y sobre medicamentos podría mejorar su situación actual.

6.- Las preguntas sobre excipientes y medicamentos son la tercera causa de consulta a la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa.

7.- Es necesario promover una revisión de las fichas técnicas de los medicamentos, ya que se han detectado errores en la denominación de algunos excipientes, utilizando jarabe de glucosa como sinónimo de jarabe de glucosa-fructosa y jarabe de maltitol o sorbitol, contraindicados en la IHF.

8.- Es necesaria una mayor investigación y regulación sobre aquellos excipientes donde se desconoce su composición y/o metabolismo (gomas o polisacáridos, jugos o extractos de frutas, aromas, colorantes naturales o ésteres de sacarosa y sorbitol) y que podrían generar un problema de salud en pacientes con IHF.


9.- La participación del farmacéutico en la atención a pacientes con enfermedades raras, el asesoramiento a las asociaciones de pacientes, su colaboración con las autoridades sanitarias en la revisión de la composición de excipientes y medicamentos constituye un punto claro de mejora en la atención a los pacientes afectados de IHF.

ANEXOS


8. ANEXOS

ANEXO I. Cuestionario estudio ENSERio. Estudio sobre situación y necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España.


Estudio sobre necesidades sociosanitarias de las personas con enfermedades raras en España




FEDER
Federación Española de Enfermedades Raras



GOBIERNO DE ESPAÑA



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



CAJA MADRID OBRA SOCIAL

ESTUDIO SOBRE SITUACIÓN Y NECESIDADES SOCIOSANITARIAS DE LAS PERSONAS CON ENFERMEDADES RARAS EN ESPAÑA
(Iniciativa de FEDER para conocer las necesidades y demandas de las personas con Enfermedades Raras y sus familias en España)

Cuestionario para la persona afectada (o informante)

ATENCIÓN: *antes de completar el cuestionario, lea las siguientes indicaciones:*

Por favor, responda a estas preguntas de la manera más precisa posible. **Marque con X** la opción que mejor refleje su opinión respecto a cada una de las preguntas. **Sólo puede marcar una opción en cada pregunta, a no ser que se le indique lo contrario.**

Siempre que sea posible, solicitamos que sea la propia persona afectada quien responda el cuestionario, con los apoyos necesarios de acuerdo con su grado de autonomía. En el caso excepcional de que el informante sea un familiar o un/a cuidador/a, ha de responder de acuerdo con los datos de la persona con enfermedad rara. Recuerde que **todas las preguntas, salvo que se especifique lo contrario, se refieren a la persona afectada, no a sus familiares ni cuidadores.**

No lea ni preste atención a los **textos sombreados**; son códigos internos que no tienen ningún significado ni utilidad para quien contesta el cuestionario.

Para cualquier **duda o consulta** contacte con la oficina técnica del estudio, por **teléfono (913839986)** o **correo electrónico (ens-er@intersocial.net)**.

Una vez finalizado el cuestionario, puede remitirlo por correo postal a la siguiente dirección: **C/ Caleruega 97, 1º E. 28033. Madrid**, enviarlo por Fax al número 913839986, o por correo electrónico a ens-er@intersocial.net.

La participación en este estudio es absolutamente **anónima y confidencial**, por lo que **no es necesario que indique ningún dato personal.**

Muchas gracias; su participación es muy importante.

A) DATOS DE LA PERSONA QUE CONTESTA EL CUESTIONARIO

1. Por favor, indique qué persona contesta el cuestionario: (v01)

La persona con enfermedad rara por sus propios medios	<input type="checkbox"/> 1
La persona con enfermedad rara con apoyo de un intérprete o un asistente	<input type="checkbox"/> 2
Un informante (familiar, tutor, cuidador, etc.)	<input type="checkbox"/> 3

Página 1 de 13

B) DATOS DE LA PERSONA CON ENFERMEDAD RARA

2. Edad: _____ (años) (v02)

3. Sexo: (v03)

Mujer 1
 Varón 2

4. Nacionalidad (v04)

Española (pase a pregunta 5) 1
 Otra (pase a pregunta 4.1.) 2

5. Municipio de residencia actual:

_____ (v06)

6. Provincia de residencia actual:

_____ (v07)

4.1. Por favor, especifique su nacionalidad _____ (v05)

7. ¿Dispone de un diagnóstico de su enfermedad rara?: (v08)

Sí, dispongo de un diagnóstico confirmado	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.1.)	1
Dispongo de un diagnóstico, pero no está confirmado	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.1.)	2
No dispongo de diagnóstico, pero estoy en proceso de conseguirlo	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	3
No dispongo de diagnóstico, ni posibilidades de conseguirlo	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	4
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	99

7.1. Especifique el diagnóstico de dicha enfermedad: (v09)

7.2. ¿Cuántos meses transcurrieron desde la aparición de los primeros síntomas, hasta la consecución del diagnóstico actual?: (v10)

Menos de 6 meses	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 8)	1
Entre 6 meses y un año	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 8)	2
Entre 1 y 3 años	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	3
Entre 4 y 9 años	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	4
10 o más años	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	5
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 7.3.)	99

7.3. ¿Qué consecuencias ha experimentado por su retraso diagnóstico (o, en su caso, por no disponer del mismo)? (Puede marcar varias)

No recibir ningún apoyo ni tratamiento (v11)	<input type="checkbox"/>
Haber recibido un tratamiento inadecuado (v12)	<input type="checkbox"/>
Agravamiento de su enfermedad (v13)	<input type="checkbox"/>
Necesidad de atención psicológica (v14)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especificar: (v15) _____ (v16)	<input type="checkbox"/>

8. Por favor, indique, en su caso, qué tipo de discapacidad tiene: (Puede marcar varias)

Discapacidad física (incluida motora y orgánica) (v17)	<input type="checkbox"/>
Discapacidad intelectual (v18)	<input type="checkbox"/>
Discapacidad de la visión (v19)	<input type="checkbox"/>
Discapacidad de la audición (v20)	<input type="checkbox"/>
Discapacidad por trastorno psiquiátrico (v21)	<input type="checkbox"/>

9. ¿Tiene el certificado de reconocimiento del grado de discapacidad? (antes de minusvalía) (v22)

Sí	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 9.1.)	1
Lo he solicitado, pero está en proceso de tramitación	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 10)	2
Lo he solicitado, pero me lo han denegado (grado menor de 33%)	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 9.2.)	3
No lo poseo ni lo he solicitado	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 10)	4
El afectado no posee edad suficiente para este reconocimiento	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 10)	5
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 10)	99

9.1. ¿Qué grado de discapacidad tiene valorado en su certificado oficial? (v23)

Entre 33 – 64%	<input type="checkbox"/>	1
Entre 65 – 74%	<input type="checkbox"/>	2
Mayor de 75 %	<input type="checkbox"/>	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

9.2. ¿Está conforme con la valoración de discapacidad recibida? (v24)

Sí	<input type="checkbox"/>	1
No	<input type="checkbox"/>	0
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

9.3. ¿Por qué? (v25)

10. ¿Algún otro miembro de su familia está afectado por su misma enfermedad rara?: (v26)

Sí, exactamente la misma enfermedad	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 10.1.)	1
Sí, de un tipo similar pero con otro diagnóstico	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 10.1.)	2
No	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 11)	3
NS/NC	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 11)	99

10.1. Por favor, indique el parentesco con su familiar o familiares también afectados: (v27)

C) APOYOS Y ASISTENCIA PERSONAL, AYUDAS TÉCNICAS Y PRESTACIONES (recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona afectada por enfermedad rara)

11. Marque las actividades para las que necesita apoyo (de terceras personas o ayudas técnicas) por motivo de su enfermedad (Puede marcar varias; si no necesita apoyo, no marque ninguna)

Visión (v28)	<input type="checkbox"/>
Audición (v29)	<input type="checkbox"/>
Comunicación (hablar, conversar, entender mensajes, ...) (v30)	<input type="checkbox"/>
Aprendizaje y aplicación del conocimiento (por ejemplo, mantener la atención) (v31)	<input type="checkbox"/>
Movilidad (cambiar de postura, caminar...) (v32)	<input type="checkbox"/>
Autocuidado (Asearse, vestirse, ...) (v33)	<input type="checkbox"/>
Vida doméstica (cocinar, limpiar, ...) (v34)	<input type="checkbox"/>
Administración del dinero y transacciones económicas (v35)	<input type="checkbox"/>
Interacciones y relaciones personales (hacer amigos, relaciones, ...) (v36)	<input type="checkbox"/>
Transportes y desplazamientos en el entorno (v37)	<input type="checkbox"/>
Actividad educativa o laboral (v38)	<input type="checkbox"/>
Ocio y tiempo libre (v39)	<input type="checkbox"/>

12. ¿Con qué frecuencia cuenta con el apoyo de alguna de estas personas para realizar las tareas señaladas en la pregunta anterior?

	Nunca	Pocas Veces	Muchas Veces	Continua-No sabe/ No contesta
Familiares residentes en el hogar (v40)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 99
Familiares no residentes en el hogar (v41)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 99
Profesional especializado del ámbito social y/o sanitario (fisioterapeuta, psicólogo, etc.) (v42)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 99
Profesional no especializado (auxiliar de enfermería, empleado/a del hogar, etc.) (v43)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 99
Un/a allegado/a o una persona mediante labor voluntaria (v44)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 99
No necesito ningún apoyo específico (v45)	<input type="checkbox"/> 1	(Marque aquí si no necesita apoyos)		

12.1. En caso de haber señalado que el apoyo personal es realizado por familiares, especifique su relación de parentesco con los mismos (padre, madre, hijo/a, tío/a, hermano/a, etc.) (v46)

12.2. Por favor, señale el número de horas de apoyo personal que necesita al día: _____ (v47)

12.3. En ocasiones, los familiares o allegados que prestan asistencia o cuidados personales a personas con enfermedades raras, se ven obligados a renunciar a otras actividades. En su caso, ¿podría decirse que la persona que le presta cuidados o asistencia personal ...: (Puede marcar varias)

...ha perdido oportunidades de empleo? (v48)	<input type="checkbox"/>
...ha reducido su jornada laboral? (v49)	<input type="checkbox"/>
...ha perdido oportunidades de formación? (v50)	<input type="checkbox"/>
...dispone de menos tiempo libre? (v51)	<input type="checkbox"/>

13. ¿Considera que las ayudas técnicas que utiliza actualmente satisfacen sus necesidades? (v52)

Sí, son suficientes	<input type="checkbox"/> 1
No satisfacen mis necesidades	<input type="checkbox"/> 2
No dispongo de ayudas técnicas, aunque las necesito	<input type="checkbox"/> 3
No necesito ayudas técnicas	<input type="checkbox"/> 4

14. Como consecuencia de su enfermedad, ¿sufre en ocasiones fases agudas que le impiden desarrollar actividades de la vida diaria, estudiar o trabajar?: (v53)

Sí	<input type="checkbox"/> 1
No	<input type="checkbox"/> 0

15. ¿Ha tramitado, si procede, la valoración del grado de dependencia? (v54)

Sí, ya dispongo de la valoración	<input type="checkbox"/> (pase a pregunta 15.1.)	1
La he solicitado, pero está en proceso de tramitación	<input type="checkbox"/> (pase a pregunta 16)	2
No la he solicitado, pero tengo intención de hacerlo	<input type="checkbox"/> (pase a pregunta 16)	3
No tengo intención de solicitarla	<input type="checkbox"/> (pase a pregunta 16)	4
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/> (pase a pregunta 16)	99

15.1. ¿En qué grado y nivel ha sido valorada su dependencia? (v55)

Grado I (moderada) – Nivel 1	<input type="checkbox"/>	1
Grado I (moderada) – Nivel 2	<input type="checkbox"/>	2
Grado II (severa) – Nivel 1	<input type="checkbox"/>	3
Grado II (severa) – Nivel 2	<input type="checkbox"/>	4
Grado III (gran dependencia) – Nivel 1	<input type="checkbox"/>	5
Grado III (gran dependencia) – Nivel 2	<input type="checkbox"/>	6

15.2. ¿Está conforme con la valoración recibida de su grado de dependencia? (v56)

Sí	<input type="checkbox"/>	1
No	<input type="checkbox"/>	0
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

15.3. ¿Ha recibido ya algún servicio o prestación económica del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD)? (v57)

Sí	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 15.4.)	1
No	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 16)	0

15.4. Especifique el servicio o prestación que recibe a cargo del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia (SAAD): (v58)

Servicio de prevención de las situaciones de dependencia	<input type="checkbox"/>	1
Servicio de promoción de la autonomía personal	<input type="checkbox"/>	2
Servicio de Teleasistencia	<input type="checkbox"/>	3
Servicio de Ayuda a Domicilio	<input type="checkbox"/>	4
Servicio de Centro de Día o Centro de Noche	<input type="checkbox"/>	5
Servicio Residencial	<input type="checkbox"/>	6
Prestación económica vinculada al servicio	<input type="checkbox"/>	7
Prestación económica para cuidados en el entorno familiar y apoyo a cuidadores no profesionales	<input type="checkbox"/>	8
Prestación económica de asistencia personal	<input type="checkbox"/>	9
Otros. Especificar: (v59) _____	<input type="checkbox"/>	10
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

16. ¿Recibe algún otro tipo de prestación económica o pensión por parte de la Administración Pública en razón de su enfermedad rara y/o discapacidad? (v60)

Sí	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 16.1)	1
No	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 17)	0
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(pase a pregunta 17)	99

16.1. Por favor, señale qué tipo de prestación (puede marcar varias)

Pensiones contributivas de invalidez o enfermedad (v61)	<input type="checkbox"/>
Pensiones no contributivas de invalidez o enfermedad (v62)	<input type="checkbox"/>
Prestación familiar por hijo a cargo con discapacidad o minusvalía (v63)	<input type="checkbox"/>
Seguros de vida e invalidez (v64)	<input type="checkbox"/>
Prestación por ayuda de tercera persona (v65)	<input type="checkbox"/>
Ayudas por movilidad y gastos de transporte (v66)	<input type="checkbox"/>
Ayudas no periódicas (v67)	<input type="checkbox"/>
Beneficios fiscales en IRPF (v68)	<input type="checkbox"/>
Ayudas para adquisición de medicamentos (v69)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especificar: (v70) _____ (v72)	<input type="checkbox"/>
No sabe / No contesta (v71)	<input type="checkbox"/>

16.2. En caso de recibir una prestación periódica, indique cuantía mensual: _____ (v73)

D) DIAGNOSTICO Y ATENCIÓN SANITARIA (Las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con enfermedad rara)

17. ¿Cree que recibe el tratamiento que precisa para su enfermedad? (v74)

Sí, dispongo del tratamiento que preciso	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 17.1)	1
Dispongo de tratamiento, aunque no es el adecuado	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 17.1)	2
No dispongo del tratamiento o tratamientos que necesito	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 17.3)	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 17.3)	99

17.1. ¿Qué instancia o instancias sanitarias le prestan dicho tratamiento? (puede marcar varias)

Sanidad pública (atención primaria, médico de cabecera) (v75)	<input type="checkbox"/>
Sanidad pública, atención especializada (v76)	<input type="checkbox"/>
Especialistas privados (en España) (v77)	<input type="checkbox"/>
Especialistas en el extranjero (v78)	<input type="checkbox"/>

17.2. Por favor, especifique el tipo de tratamiento que recibe de acuerdo a su duración. (v79)

Es un tratamiento continuo de larga duración o permanente	<input type="checkbox"/>	1
Es un tratamiento continuo, pero temporal (se prevé un momento de finalización)	<input type="checkbox"/>	2
Es un tratamiento ocasional (sólo en momentos puntuales)	<input type="checkbox"/>	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

17.3. ¿Ha sido tratado alguna vez de un modo inadecuado por algún profesional sanitario, como consecuencia de su enfermedad? (v80)

Sí, por falta de conocimientos sobre la enfermedad	<input type="checkbox"/>	1
Sí, por otras causas relacionadas con la enfermedad (aspecto físico, dificultades de comunicación, comportamiento asociado a la enfermedad)	<input type="checkbox"/>	2
Sí, por causas no estrictamente relacionadas con la enfermedad (saturación, inseguridad, miedo, etc.)	<input type="checkbox"/>	3
Sí, tanto por causas relacionadas con la enfermedad como por otras causas	<input type="checkbox"/>	4
Por otras causas. Especificar: _____ (v81)	<input type="checkbox"/>	5
No, nunca	<input type="checkbox"/>	6
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

17.4. Indique las consultas médicas a las que ha asistido al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad rara: (puede marcar varias)

Alergología / Inmunología (v82)	<input type="checkbox"/>	Nutrición / dietética (v98)	<input type="checkbox"/>
Cardiología (v83)	<input type="checkbox"/>	Oftalmología (v99)	<input type="checkbox"/>
Consultas para el dolor (v84)	<input type="checkbox"/>	Oncología (v100)	<input type="checkbox"/>
Dermatología (v85)	<input type="checkbox"/>	Ortopedia (v101)	<input type="checkbox"/>
Endocrinología/Diabetes (v86)	<input type="checkbox"/>	Otorrinolaringología (v102)	<input type="checkbox"/>
Estomatología (v87)	<input type="checkbox"/>	Pediatría (v103)	<input type="checkbox"/>
Gastroenterología (v88)	<input type="checkbox"/>	Podología (v104)	<input type="checkbox"/>
Genética (v89)	<input type="checkbox"/>	Psiquiatría (v105)	<input type="checkbox"/>
Geriatría (v90)	<input type="checkbox"/>	Rehabilitación (v106)	<input type="checkbox"/>
Ginecología / obstetricia (v91)	<input type="checkbox"/>	Reumatología (v107)	<input type="checkbox"/>
Hematología (v92)	<input type="checkbox"/>	Servicios de urgencias (v108)	<input type="checkbox"/>
Medicina del hígado y páncreas (v93)	<input type="checkbox"/>	Urología (v109)	<input type="checkbox"/>
Medicina Interna (v94)	<input type="checkbox"/>	Otras (especificar) (v110)	<input type="checkbox"/>
Nefrología (v95)	<input type="checkbox"/>	_____ (v111)	<input type="checkbox"/>
Neumología (v96)	<input type="checkbox"/>		
Neurología / epilepsia (v97)	<input type="checkbox"/>		

17.5. ¿Ha estado hospitalizado en los últimos 2 años debido a su enfermedad? (v112)

Sí, varias veces	<input type="checkbox"/>	1
Sí, una vez	<input type="checkbox"/>	2
No	<input type="checkbox"/>	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

17.6. Indique las pruebas o exploraciones que le han realizado al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad: (puede marcar varias)

Análisis biológicos /bioquímicos (sangre, orina, etc.) (v113)	<input type="checkbox"/>	Fibroskopias (v122)	<input type="checkbox"/>
Audiometrías (v114)	<input type="checkbox"/>	Imágenes especializadas : escáner/ resonancias (v123)	<input type="checkbox"/>
Biopsias / frotis / análisis citologías (v115)	<input type="checkbox"/>	Impedanciometrías (v124)	<input type="checkbox"/>
Ecografías (v116)	<input type="checkbox"/>	Microbiología (bacterias, virus, parásitos, hongos) (v125)	<input type="checkbox"/>
Electrocardiograma (ECG) (v117)	<input type="checkbox"/>	Pruebas genéticas/cromosómicas (v126)	<input type="checkbox"/>
Electroencefalograma (EEG) / potenciales evocados (v118)	<input type="checkbox"/>	Radiología clásica (RX) (v127)	<input type="checkbox"/>
Electromiograma (EMG) (v119)	<input type="checkbox"/>	Vestibulometrías (v128)	<input type="checkbox"/>
Estudio Doppler (v120)	<input type="checkbox"/>	Otras (especificar) (v129)	<input type="checkbox"/>
Exploraciones funcionales (respiratorias, musculares) (v121)	<input type="checkbox"/>	(v130)	<input type="checkbox"/>

17.7. Indique las atenciones o servicios que ha precisado al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad rara: (puede marcar varias)

Audífonos (v131)	<input type="checkbox"/>	Inyecciones / perfusiones (v138)	<input type="checkbox"/>
Cuidados de enfermería domiciliarios (v132)	<input type="checkbox"/>	Ortofona / logopedia (v139)	<input type="checkbox"/>
Cuidados dentales (v133)	<input type="checkbox"/>	Prótesis internas, externas (v140)	<input type="checkbox"/>
Ergoterapia (v134)	<input type="checkbox"/>	Psicomotricidad (v141)	<input type="checkbox"/>
Fisioterapia / rehabilitación (v135)	<input type="checkbox"/>	Psicoterapia (v142)	<input type="checkbox"/>
Gafas, lentillas / ayuda visual (v136)	<input type="checkbox"/>	Reeducación visual / orto-óptica (v143)	<input type="checkbox"/>
Intervención quirúrgica/ cirugía (v137)	<input type="checkbox"/>		

18. ¿Dispone de los productos sanitarios y/o farmacéuticos (medicación, productos cosméticos, materiales de cura, etc.) que necesita para el tratamiento de su enfermedad?: (v144)

Sí, dispongo de los productos que necesito sin dificultad	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 18.2)	1
Sí, dispongo de los productos que necesito aunque tengo dificultades para acceder a ellos	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 18.1)	2
No dispongo de los productos que necesito	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 18.1)	3
No necesito ningún producto	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 22)	4
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 18.1)	99

18.1. ¿Cuáles son las dificultades que experimenta para la obtención de los productos sanitarios y/o farmacéuticos que necesita?: (puede marcar varias)

Falta de existencias del producto (v145)	<input type="checkbox"/>
El producto ha sido retirado (v146)	<input type="checkbox"/>
Se ha de obtener en otro país (v147)	<input type="checkbox"/>
Está indicado para otra patología pero no para la mía (v148)	<input type="checkbox"/>
Producto demasiado caro (v149)	<input type="checkbox"/>
Fórmula farmacéutica inadecuada (v150)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especificar (v151)	(v152) <input type="checkbox"/>

18.2. ¿Cómo obtiene dichos productos?: (puede marcar varias)

En farmacia, es un producto ya existente (v153)	<input type="checkbox"/>
En farmacia, es una fórmula elaborada por el farmacéutico (v154)	<input type="checkbox"/>
En un centro sanitario (v155)	<input type="checkbox"/>
Comprándolo por Internet, por teléfono y/o en otros países (v156)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especificar (v157) _____ (v158)	<input type="checkbox"/>
No puedo obtener los productos que necesito (v159)	<input type="checkbox"/>

18.3. ¿Cubre la Seguridad Social los productos sanitarios que usted necesita?: (v160)

Sí, cubre la totalidad del coste de todos los productos	<input type="checkbox"/>	1
Sí, algunos están cubiertos totalmente y otros parcialmente	<input type="checkbox"/>	2
Sí, los cubre todos, pero parcialmente	<input type="checkbox"/>	3
Cubre algunos de ellos pero otros no	<input type="checkbox"/>	4
No cubre ninguno de los productos que necesito	<input type="checkbox"/>	5
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

19. Por favor, indique por orden de importancia qué medicamentos y productos sanitarios consume para el tratamiento de su enfermedad: (ATENCIÓN: si no consume ninguno, pase a la pregunta 22)

MEDICAMENTOS:		OTROS PRODUCTOS (cosméticos, materiales de cura):	
1.-	(v161)	1.-	(v166)
2.-	(v162)	2.-	(v167)
3.-	(v163)	3.-	(v168)
4.-	(v164)	4.-	(v169)
5.-	(v165)	5.-	(v170)

20. ¿Ha utilizado usted en alguna ocasión alguno de los siguientes tipos de medicamentos? (por favor, si es que sí, marque en la casilla correspondiente; puede marcar varias casillas)

Medicamentos extranjeros (v171)	<input type="checkbox"/>
Medicamentos huérfanos (v172)	<input type="checkbox"/>
Medicamentos de uso compasivo (v173)	<input type="checkbox"/>

21. Ha tenido o tiene en la actualidad dificultades para el acceso a... (por favor, si es que sí, marque en la casilla correspondiente; puede marcar varias casillas)

Medicamentos extranjeros (v174)	<input type="checkbox"/>
Medicamentos huérfanos (v175)	<input type="checkbox"/>
Medicamentos de uso compasivo (v176)	<input type="checkbox"/>

22. ¿En los últimos 2 años, usted o alguien en su lugar, se ha desplazado fuera de su provincia, para realizar diagnósticos, recibir tratamientos o acceder a la medicación que precisa? (v177)

Sí, 5 veces o más en los últimos 2 años	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 22.1)	1
Sí, menos de 5 veces en los últimos 2 años	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 22.1)	2
No he podido, aunque sí lo he necesitado	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 23)	3
No, no lo he necesitado	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 23)	4
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	(Pase a la pregunta 23)	99

22.1. Por favor, especifique el municipio o municipios al que usted se tuvo que desplazar para recibir tratamiento, realizar diagnóstico o acceder a la medicación. (v178)

23. ¿En general, está satisfecho/a con la atención sanitaria que recibe por motivo de su enfermedad? (v179)

- | | | |
|-------|--------------------------|----|
| Sí | <input type="checkbox"/> | 1 |
| No | <input type="checkbox"/> | 0 |
| NS/NC | <input type="checkbox"/> | 99 |

23.1. Explique por qué: (v180)

E) CARACTERÍSTICAS DEL HOGAR EN EL QUE RESIDE (recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con enfermedad rara)

24. ¿Podría señalar las características del entorno residencial en el que vive actualmente? (v181)

- | | | |
|--|--------------------------|----|
| En domicilio particular, de forma independiente (solo, con pareja, etc.) | <input type="checkbox"/> | 1 |
| En domicilio particular, con personas a cargo (hijos, etc.) | <input type="checkbox"/> | 2 |
| En domicilio particular, a cargo de otras personas (padres, etc.) | <input type="checkbox"/> | 3 |
| En piso tutelado o con apoyos | <input type="checkbox"/> | 4 |
| En residencia | <input type="checkbox"/> | 5 |
| Otros (especifique): (v182) | <input type="checkbox"/> | 6 |
| No sabe / No contesta | <input type="checkbox"/> | 99 |

25. ¿Está adaptado su lugar de residencia a sus necesidades específicas por motivo de su enfermedad rara? (Incluyendo elementos comunes: portal, portero automático, escaleras/ascensor, etc.) (v183)

- | | | |
|------------------------------------|--------------------------|----|
| Sí está adaptado a mis necesidades | <input type="checkbox"/> | 1 |
| No está adaptado a mis necesidades | <input type="checkbox"/> | 2 |
| No necesito ninguna adaptación | <input type="checkbox"/> | 3 |
| No sabe / No contesta | <input type="checkbox"/> | 99 |

F) EDUCACIÓN Y FORMACIÓN (recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con enfermedad rara)

26. Por favor, señale el nivel de estudios más alto que ha alcanzado: (v184)

- | | | | |
|--|--------------------------|----------------------|----|
| Se encuentra en edad escolar, aún continúa estudiando | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 27) | 1 |
| Sin estudios terminados (pero ya no estudia) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 2 |
| Educación Primaria (o similar: Graduado Escolar, Grado Elemental...) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 3 |
| Educación Secundaria/ Bachillerato (o similar) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 4 |
| Formación Profesional Superior | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 5 |
| Estudios Universitarios (Diplomatura, Licenciatura, Posgrado) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 6 |
| No sabe / No contesta | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 30) | 99 |

27. ¿Qué estudios está cursando en la actualidad? (v185)

- | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|----------------------|----|
| Educación Infantil | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 28) | 1 |
| Educación Primaria | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 28) | 2 |
| Educación Secundaria (ESO) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 28) | 3 |
| Bachillerato | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 29) | 4 |
| Formación Profesional | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 29) | 5 |
| Estudios Universitarios | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 29) | 6 |
| Otros (especifique): (v186) | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 29) | 7 |
| No sabe / No contesta | <input type="checkbox"/> | (pase a pregunta 29) | 99 |

28. ¿En qué tipo de centro está escolarizado/a? (v187)

Escolarizado en un centro ordinario sin apoyo especial	<input type="checkbox"/>	1
Escolarizado en un centro ordinario recibiendo apoyo especial	<input type="checkbox"/>	2
Escolarizado en un centro de Educación Especial	<input type="checkbox"/>	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

29. ¿Dispone de las ayudas técnicas o apoyos personales necesarios para su actividad educativa? (v188)

Sí, tiene suficientes apoyos y adaptaciones	<input type="checkbox"/>	1
Tiene apoyos, aunque no son suficientes	<input type="checkbox"/>	2
No tiene ayudas técnicas ni apoyos personales, aunque los necesita	<input type="checkbox"/>	3
No necesita ayudas técnicas ni apoyos personales en su actividad educativa	<input type="checkbox"/>	4

G) EMPLEO Y NIVEL DE INGRESOS *(Recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con enfermedad rara; si el afectado es menor de edad, ha de contestar NO en la pregunta 30 y pasar a la pregunta 31).*

30. ¿Trabaja actualmente? (v189)

Sí	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 32)</i>	1
No	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 31)</i>	0

31. ¿Por qué no trabaja? (v190)

Porque se encuentra en edad escolar/ sigue estudiando	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	1
Se encuentra en paro, buscando trabajo	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	2
Se encuentra inactivo, aunque podría trabajar	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	3
Se encuentra inactivo o con una baja temporal y no puede trabajar como consecuencia de una crisis o fase aguda de su enfermedad	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	4
Se encuentra inactivo y no puede trabajar como consecuencia de su enfermedad rara	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	5
Otros (especifique): (v191) _____	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	6
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a pregunta 35)</i>	99

32. ¿Qué tipo de contrato tiene? (v192)

Indefinido	<input type="checkbox"/>	1
Temporal	<input type="checkbox"/>	2
Autónomo	<input type="checkbox"/>	3
Sin contrato	<input type="checkbox"/>	4
Otros	<input type="checkbox"/>	5
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

33. ¿Qué tipo de jornada tiene? (v193)

Completa	<input type="checkbox"/>	1
Parcial	<input type="checkbox"/>	2
Por horas, no especificadas	<input type="checkbox"/>	3
Otras	<input type="checkbox"/>	4
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

34. ¿Dispone de las ayudas técnicas o apoyos personales necesarios para su actividad laboral? (v194)

Sí, tengo suficientes apoyos	<input type="checkbox"/>	1
Tengo apoyos, aunque no son suficientes	<input type="checkbox"/>	2
No tengo ayudas técnicas ni apoyos personales, aunque los necesito	<input type="checkbox"/>	3
No necesito ayudas técnicas ni apoyos personales en mi actividad laboral	<input type="checkbox"/>	4

35. ¿Cuáles son sus ingresos mensuales netos aproximados? (incluyendo todas las fuentes de ingresos posibles: trabajo, pensiones, otras) (sólo los ingresos de la persona afectada) (v195)

Sin ingresos	<input type="checkbox"/>	1
Menos de 400 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	2
Entre 401 y 800 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	3
Entre 801 y 1.200 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	4
Entre 1.201 y 2.000 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	5
Entre 2.001 y 2.800 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	6
Entre 2.801 y 3.600 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	7
Más de 3.600 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	8
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

36. ¿Percibe ingresos algún otro miembro de la unidad familiar? (v196)

Sí	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 36.1)	1
No	<input type="checkbox"/>	(pase a la pregunta 37)	0

36.1. ¿Cuántos miembros de la unidad familiar? _____ (v197)

37. ¿Cuáles son los ingresos mensuales netos aproximados en su hogar? (se refiere al conjunto de ingresos de todos los miembros del núcleo familiar) (v198)

Sin ingresos	<input type="checkbox"/>	1
Menos de 400 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	2
Entre 401 y 800 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	3
Entre 801 y 1.200 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	4
Entre 1.201 y 2.000 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	5
Entre 2.001 y 2.800 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	6
Entre 2.801 y 3.600 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	7
Más de 3.600 euros netos mensuales	<input type="checkbox"/>	8
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

38. ¿Qué porcentaje de los ingresos del núcleo familiar (del total de ingresos del hogar) se destinan, por término medio, a gastos relacionados con la atención de la enfermedad (incluyendo tratamientos, especialidades, fármacos, transporte, etc.)? (v199)

Menos del 10% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	1
Entre el 10 y el 20% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	2
Entre el 20 y el 30% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	3
Entre el 30 y el 40% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	4
Entre el 40 y el 50% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	5
Más del 50% de los ingresos anuales	<input type="checkbox"/>	6
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

39. Por favor, señale a cuáles de las siguientes partidas se destinan los gastos por enfermedad mencionados en la pregunta anterior (puede marcar varias)

Tratamiento médico/ atención sanitaria (v200)	<input type="checkbox"/>
Adquisición de medicamentos y otros productos sanitarios (v201)	<input type="checkbox"/>
Ayudas técnicas/ ortopedia (v202)	<input type="checkbox"/>
Apoyo o asistencia personal (v203)	<input type="checkbox"/>
Adaptación de vivienda (v204)	<input type="checkbox"/>
Transporte (incluyendo aquí la adaptación de su vehículo) (v205)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especifique: (v206) _____ (v207)	<input type="checkbox"/>

H) USO DE RECURSOS *(recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con enfermedad rara)*

40. ¿Cuáles de los siguientes recursos y servicios de uso general ha utilizado? *(puede marcar varias)*

Servicios Sociales Generales (v208)	<input type="checkbox"/>
Recursos educativos ordinarios (Colegios, IES, Escuela de Adultos...) (v209)	<input type="checkbox"/>
Medios de transporte públicos (cercanías, autobuses, otros) (v210)	<input type="checkbox"/>
Bibliotecas, Centros Culturales y otros recursos culturales (v211)	<input type="checkbox"/>
Recursos de Ocio y Tiempo Libre (ludotecas, talleres...) (v212)	<input type="checkbox"/>
Servicios de Empleo (INEM, bolsas de empleo públicas...) (v213)	<input type="checkbox"/>
Centros de Salud (v214)	<input type="checkbox"/>
Instalaciones Deportivas (v215)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especifique: (v216) _____ (v217)	<input type="checkbox"/>

41. ¿Cuáles de los siguientes recursos y servicios de atención a personas con discapacidad ha utilizado? *(puede marcar varias)*

Valoración y Diagnóstico (Centros Base o centros privados) (v218)	<input type="checkbox"/>
Atención Temprana (v219)	<input type="checkbox"/>
Teleasistencia y/o ayuda a domicilio (v220)	<input type="checkbox"/>
Educación Especial y Apoyo o Refuerzo Educativo (v221)	<input type="checkbox"/>
Empleo (Centro Ocupacional, Empleo con Apoyo, CEE, etc.) (v222)	<input type="checkbox"/>
Ocio y Tiempo Libre (actividades recreativas y deportivas) (v223)	<input type="checkbox"/>
Servicios Residenciales (v224)	<input type="checkbox"/>
Servicios de Tratamiento, Habilitación y/o Rehabilitación (v225)	<input type="checkbox"/>
Servicios de Centro de Día (v226)	<input type="checkbox"/>
Apoyo Psicológico (v227)	<input type="checkbox"/>
Orientación y Apoyo a las Familias (v228)	<input type="checkbox"/>
Otras. Especificar: (v229) _____ (v230)	<input type="checkbox"/>

42. ¿Acude y/o pertenece a alguna asociación de personas con discapacidad? *(ya sea para personas con su misma enfermedad o que agrupe a diferentes discapacidades o deficiencias)* (v231)

Sí, como socio	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a la pregunta 42.1.)</i>	1
Sí, como usuario	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a la pregunta 42.1.)</i>	2
No	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a la pregunta 43)</i>	3
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	<i>(pase a la pregunta 43)</i>	99

42.1. Especifique qué asociación: _____ (v232)

42.2. ¿Está satisfecho con los servicios y actividades que le ofrece dicha asociación? (v233)

Sí	<input type="checkbox"/>	1
No	<input type="checkbox"/>	0
No sabe / No contesta	<input type="checkbox"/>	99

42.3. ¿Por qué? (v234)

I) PERCEPCIÓN DE SU SITUACIÓN ACTUAL (*recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona afectada por enfermedad rara. Si es un informante y no conoce la información a la que se refieren las preguntas, déjelas en blanco*)

43. Actualmente, ¿cómo considera que es su situación en cada una de las siguientes áreas?

	Muy mala	Mala	Insuficiente	Suficiente	Buena	Muy buena
Situación económica (v235)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Situación laboral (v236)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Vivienda (v237)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Situación familiar/ personal (v238)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Situación educativa (v239)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Acceso a recursos públicos (v240)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Salud (v241)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Atención a su enfermedad y/o su discapacidad (v242)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
Ocio y tiempo libre (v243)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

44. ¿Se ha sentido alguna vez discriminado/a por motivo de su enfermedad rara? (v244)

- No, nunca 0
- Alguna vez 1
- A menudo 2
- Continuamente 3
- No sabe / No contesta 99

45. ¿En cuáles de los siguientes ámbitos se ha sentido alguna vez discriminado/a? (puede marcar varias)

- En la atención sanitaria (v245)
- En servicios especializados de apoyo (asociaciones, centros de valoración, atención,...) (v246)
- En la escuela, colegio, ámbito escolar o formativo (v247)
- Para encontrar un empleo (v248)
- En el puesto de trabajo (v249)
- Transporte y desplazamientos (v250)
- Para acceder a edificios/ barreras de diseño (v251)
- Para acceder a Medios de comunicación y/o Internet (v252)
- Para hacer actividades de ocio, divertirme (v253)
- Para participar en actividades culturales (museos, conciertos, teatro...) y sociales (v254)
- Ejercer el voto (derecho de sufragio) (v255)
- Para hacer gestiones, trámites en Administración pública o servicios privados (v256)
- En la vida cotidiana (compra, tareas domésticas, etc.) (v257)

Muchas gracias por rellenar el cuestionario. Si desea añadir algún comentario puede hacerlo en el espacio que aparece a continuación. (v258)

Por favor, remita este cuestionario a la mayor brevedad posible. Muchas Gracias.

ANEXO II. Cuestionario de evaluación de necesidades sociosanitarias en pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (IHF)

ESTUDIO SOBRE LA SITUACIÓN Y LAS NECESIDADES SOCIOSANITARIAS DE LAS PERSONAS AFECTADAS DE INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF) EN ESPAÑA

Objetivo de la encuesta: Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). Tras esta información podrá evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención. Su PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA y puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento.

El proyecto es conducido por Elsa Izquierdo García (Farmacéutica Especialista. Universidad Complutense de Madrid/Hospital Universitario Infanta Leonor). El objetivo del proyecto es conocer las necesidades sociosanitarias de los pacientes con "Intolerancia Hereditaria a la Fructosa" (IHF). Se le preguntará sobre temas relacionados con la enfermedad como diagnóstico, secuelas, tratamiento, atención médica, gastos relacionados con la enfermedad y calidad de vida. Una vez analizados dichos datos, se pretende desarrollar acciones o proyectos de mejora para este colectivo.

Si usted accede a participar, se le pedirá contestar a un cuestionario de 48 preguntas. Le llevará entre 20-30 minutos. Puede dejar sin contestar alguna pregunta, pero cuantas más responda, más completos serán los resultados.

Los pacientes mayores de 16 años de edad afectados por IHF deben responder a la encuesta en su nombre, en el caso de discapacidad o dificultad puede responder dicho paciente con ayuda de un intérprete o asistente. Cuando el paciente es menor de 16 años debe responder un familiar, tutor o cuidador, que ha de responder de acuerdo con los datos de la persona con IHF. En familias con más de un miembro afectado, debe rellenar una encuesta diferente por cada miembro afectado. La información que se recoja será confidencial y no se usará para otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas serán codificadas y por tanto, anónimas. Todas las respuestas serán procesadas con total garantía de confidencialidad y no serán compartidas con terceros.

Al aceptar/firmar la hoja de consentimiento informado, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio expuesto. Si tiene cualquier duda sobre la participación en este estudio o si quiere información sobre los resultados puede contactar con Elsa Izquierdo García (911918404 o elsa.izquierdo@salud.madrid.org). Si ha contestado al cuestionario vía internet (link de acceso: <https://es.surveymonkey.com/r/ENCUESTAIHF>), al finalizar los datos se enviarán automáticamente, si lo ha realizado en papel puede remitirlo junto con EL CONSENTIMIENTO INFORMADO FIRMADO Y CON FECHA por correo postal a la siguiente dirección: Elsa Izquierdo García. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Avenida Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid, enviarlo por Fax: 911919082 o correo electrónico: elsa.izquierdo@salud.madrid.org

Esperamos que la información que nos proporcione nos ayude a conocer sus necesidades individuales y de su colectivo para poder mejorar la calidad en su atención. Los posibles resultados serán presentados en congresos y revistas de interés científico para la difusión y visibilización de la enfermedad.

¡MUY IMPORTANTE! esta encuesta está dirigida únicamente a pacientes con INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF).

CONSENTIMIENTO INFORMADO

He leído o me han leído toda la información anterior sobre este estudio de investigación, incluyendo los procedimientos de la encuesta y confidencialidad y la probabilidad de algún beneficio para mí y la he entendido.

Reconozco que la información que yo provea es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado que la encuesta es anónima y que el registro que se guarda de las respuestas de la encuesta no contiene información que permita identificarme.

He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que de tener preguntas sobre mi participación en este estudio o si quiero información sobre los resultados puedo contactar con Elsa Izquierdo García en el teléfono 911918404 o a través del correo electrónico elsa.izquierdo@salud.madrid.org

1. ¿Ud. desea continuar con la encuesta después de haber leído todo lo anterior?

- Lo entiendo y deseo participar en esta encuesta.
- No deseo participar

En el caso de enviarlo en formato papel, por favor FECHAR Y FIRMAR y quedarse con una copia (una vez recibida la encuesta, esta hoja no se asociará al resto de la encuesta).

A) DATOS DE LA PERSONA QUE CONTESTA EL CUESTIONARIO

Por favor, responda a estas preguntas de la manera más precisa posible. Marque la opción que mejor refleje su opinión respecto a cada una de las preguntas. Sólo puede marcar una opción en cada pregunta, a no ser que se le indique lo contrario.

RECUERDE, SI SU FAMILIA TIENE VARIOS MIEMBROS AFECTADOS DE IHF, DEBE REALIZAR UNA ENCUESTA DIFERENTE POR CADA MIEMBRO AFECTADO DE IHF.

2. Por favor, indique qué persona contesta el cuestionario:

- La persona con enfermedad rara por sus propios medios (mayor de 16 años)
- La persona con enfermedad rara con apoyo de un intérprete o un asistente (mayor de 16 años)
- Un informante (familiar, tutor, cuidador, etc.) (para afectados menores de 16 años o con discapacidad)

B) DATOS DE LA PERSONA CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF)

RECUERDE, SIEMPRE HAY QUE CONTESTAR CON LOS DATOS DE LA PERSONA CON IHF.

3. Fecha de nacimiento de la persona con IHF

Fecha DD MM AAAA
 / /

4. Sexo de la persona con IHF

- Mujer
 Varón

5. Nacionalidad de la persona con IHF

- Española

Otro (especifique):

6. Municipio de residencia actual:

7. Provincia de residencia actual:

8. ¿Dispone de un diagnóstico de IHF?

- Sí, dispongo de un diagnóstico confirmado
 Dispongo de un diagnóstico, pero no está confirmado
 No dispongo de diagnóstico, pero estoy en proceso de conseguirlo (pase a la pregunta 11)
 No dispongo de diagnóstico, ni posibilidades de conseguirlo (pase a la pregunta 11)
 No sabe / No contesta

9. Si dispone de un diagnóstico: indique el método con el que se le diagnosticó la enfermedad (puede marcar varias opciones). Si en años posteriores se han utilizado otros métodos diagnósticos especifícarlo en comentarios. Por ejemplo: si se realizó el diagnóstico hace 20 años por biopsia hepática se marcará esta opción, y se indicará en comentarios si en los últimos años se ha realizado la prueba genética)

- Prueba genética (análisis de sangre)
- Biopsia hepática
- Biopsia intestinal Sobrecarga de fructosa
- Únicamente por los síntomas que padecía tras el consumo de fructosa
- No sabe/no contesta

Otro método de diagnóstico (especifique) u otros métodos diagnósticos posteriores

10. ¿Cuántos meses transcurrieron desde la aparición de los primeros síntomas, hasta la consecución del diagnóstico actual?

- Menos de 6 meses (pase a la pregunta 12)
- Entre 6 meses y un año (pase a la pregunta 12)
- Entre 1 y 3 años
- Entre 4 y 9 años
- 10 o más años
- No sabe / No contesta

11. ¿Qué consecuencias ha experimentado por su retraso diagnóstico (o, en su caso, por no disponer del mismo)? (puede marcar varias opciones)

- No recibir ningún apoyo ni tratamiento
- Haber recibido un tratamiento inadecuado
- Agravamiento de la enfermedad
- Necesidad de atención psicológica
- No he experimentado ninguna consecuencia debida al retraso diagnóstico o actualmente lo desconozco

Otro (especifique)

12. Por favor, indique, en su caso, qué tipo de secuelas tiene debidas a la enfermedad (puede marcar varias opciones)

- Discapacidad física (incluida motora y orgánica)
- Discapacidad intelectual
- Discapacidad de la visión
- Discapacidad de la audición
- Discapacidad por trastorno psiquiátrico
- Actualmente no padezco secuelas debidas a la enfermedad

Otro (especifique)

13. ¿Tiene el certificado de reconocimiento del grado de discapacidad?

- Sí
- Lo he solicitado, pero está en proceso de tramitación (pase a la pregunta 15)
- Lo he solicitado, pero me lo han denegado (grado menor de 33%) (pase a la pregunta 15)
- No lo poseo ni lo he solicitado) (pase a la pregunta 15)
- El afectado no posee edad suficiente para este reconocimiento) (pase a la pregunta 15)
- No sabe / No contesta (pase a la pregunta 15)

14. ¿Qué grado de discapacidad tiene valorado en su certificado oficial?

- Entre 33 – 64%
- Entre 65 – 74%
- Mayor de 75 %
- No sabe / No contesta

15. ¿Algún otro miembro de su familia está afectado por su misma enfermedad rara?

- Sí, exactamente la misma enfermedad
- No
- No sabe/no contesta

16.

Si hay algún otro miembro de la familia afectado por la misma enfermedad, indique el parentesco en relación a la persona IHF a la que se refiere durante toda la encuesta (Por ejemplo: si la encuesta se refiere a su hijo afectado de IHF, será el grado de parentesco de su hijo con respecto al resto de familiares) (puede marcar varias opciones):

- Padre
- Madre
- Hermanos (especificar el número de hermanos en comentarios)
- Hijos (especificar el número de hijos en comentarios)
- Abuelos (especificar el número de abuelos en comentarios)
- Tíos (especificar el número de tíos en comentarios)
- Sobrinos (especificar el número de sobrinos en comentarios)
- Primos (especificar el número de primos en comentarios)

Otro (especifique)

C) ATENCIÓN SANITARIA

17. ¿Cree que recibe el tratamiento que precisa para su enfermedad?

- Sí, dispongo del tratamiento que preciso
- Dispongo de tratamiento, aunque no es el adecuado
- No dispongo del tratamiento o tratamientos que necesito (pase a la pregunta 20)
- Actualmente no preciso tratamiento para mi enfermedad (pase a la pregunta 20)
- No sabe / No contesta (pase a la pregunta 20)

18. ¿Qué instancia o instancias sanitarias le prestan dicho tratamiento? (puede marcar varias opciones)

- Sanidad pública (atención primaria, médico de cabecera)
- Sanidad pública, atención especializada
- Especialistas privados (en España)
- Especialistas en el extranjero

Otro (especifique):

19. Por favor, especifique el tipo de tratamiento que recibe de acuerdo a su duración (puede marcar varias opciones si está en tratamiento con varios medicamentos, especificar en comentarios)

- Es un tratamiento continuo de larga duración o permanente
- Es un tratamiento continuo, pero temporal (se prevé un momento de finalización)
- Es un tratamiento ocasional (sólo en momentos puntuales)
- No sabe / No contesta

20. ¿Ha sido tratado alguna vez de un modo inadecuado por algún profesional sanitario, como consecuencia de su enfermedad? (Especificar la causa en comentarios) (puede marcar varias opciones)

- Sí, por falta de conocimientos sobre la enfermedad
- Sí, por otras causas relacionadas con la enfermedad (aspecto físico, dificultades de comunicación, comportamiento asociado a la enfermedad)
- Sí, por causas no estrictamente relacionadas con la enfermedad (saturación, inseguridad, miedo, etc.)
- Sí, tanto por causas relacionadas con la enfermedad como por otras causas
- Por otras causas
- No, nunca
- No sabe / No contesta

Comentarios (especifique la causa):

21. Indique las consultas médicas a las que ha asistido al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad rara: (puede marcar varias opciones)

- Alergología/Inmunología
- Cardiología
- Consultas para el dolor
- Dermatología
- Endocrinología/Diabetes
- Estomatología/Odontología
- Gastroenterología
- Genética
- Geriátría
- Ginecología / obstetricia
- Hematología
- Medicina del hígado y páncreas
- Medicina Interna
- Nefrología
- Neumología
- Neurología / epilepsia
- Nutrición/dietética
- Oftalmología
- Oncología
- Ortopedia
- Otorrinolaringología
- Pediatría general
- Podología
- Psiquiatría
- Rehabilitación
- Reumatología
- Servicios de urgencias
- Unidad de enfermedades metabólicas
- Urología

Otras especialidades médicas (especifique):

22. ¿Es atendido en un Centro, Servicio o Unidad de referencia (CSUR)?

- Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (Galicia)
- Hospital Universitario de Cruces-Gurutzetako unibertsitate ospitalea (País Vasco)
- Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia (Comunidad Valenciana)
- Hospital San Joan de Déu (Cataluña)
- Hospital Universitari Vall D'Hebrón (Cataluña)
- Hospital Universitario Ramón y Cajal (Comunidad de Madrid)
- Hospital Universitario 12 de Octubre (Comunidad de Madrid)
- No, me atienden en otro hospital (especificar):

23. ¿Ha estado hospitalizado en los últimos 2 años debido a su enfermedad?

- Sí, varias veces
- Sí, una vez
- No
- No sabe / No contesta

24. Indique las pruebas o exploraciones que le han realizado al menos una vez en los últimos 2 años, por motivo de su enfermedad (puede marcar varias opciones):

- Análisis biológicos /bioquímicos (sangre, orina, etc.)
- Audiometrías
- Biopsias / frotis / análisis citologías
- Ecografías
- Electroencefalograma (EEG) / potenciales evocados
- Electrocardiograma (ECG)
- Electromiograma (EMG)
- Estudio Doppler
- Exploraciones funcionales (respiratorias, musculares)
- Fibroscopias
- Imágenes especializadas : escáner/ resonancias
- Impedanciometrías
- Microbiología (bacterias, virus, parásitos, hongos)
- Radiología clásica (RX)
- Vestibulometrías
- Otras pruebas (especifique)

25. Por favor, indique por orden de importancia qué medicamentos y otros productos consume para el tratamiento de su enfermedad (ATENCIÓN: si no consume ninguno, indique NINGUNO en ambas casillas y pase a la pregunta 27)

MEDICAMENTOS:

OTROS PRODUCTOS (prótesis, cosméticos, materiales de cura, etc.):

26. ¿Ha tenido o tiene en la actualidad dificultades para el acceso a estos medicamentos?

- Sí (especificar en comentarios)
- No
- No sabe/ No contesta

Si la respuesta es "Sí", especificar dificultades para el acceso al medicamento:

27. ¿En los últimos 2 años, usted o alguien en su lugar, se ha desplazado fuera de su provincia, para realizar diagnósticos, recibir tratamientos o acceder a la medicación que precisa?

- Sí, 5 veces o más en los últimos 2 años
- Sí, menos de 5 veces en los últimos 2 años
- No he podido, aunque sí lo he necesitado (pase a la pregunta 29)
- No, no lo he necesitado (pase a la pregunta 29)
- No sabe / No contesta (pase a la pregunta 29)

28. Por favor, especifique el municipio o municipios al que usted se tuvo que desplazar para recibir tratamiento, realizar diagnóstico o acceder a la medicación:

29. ¿En general, está satisfecho/a con la atención sanitaria que recibe por motivo de su enfermedad?

- Si
- No
- No sabe/ No contesta

D) GASTOS RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

30. ¿Qué porcentaje de los ingresos del núcleo familiar (del total de ingresos del hogar) se destinan, por término medio, a gastos relacionados con la atención de la enfermedad (incluyendo tratamientos, especialidades, fármacos, alimentos dietéticos, etc.)?

- Menos del 10% de los ingresos anuales
- Entre el 10 y el 20% de los ingresos anuales
- Entre el 20 y el 30% de los ingresos anuales
- Entre el 30 y el 40% de los ingresos anuales
- Entre el 40 y el 50% de los ingresos anuales
- Más del 50% de los ingresos anuales
- No sabe /No contesta

31. Por favor, señale a cuáles de las siguientes partidas se destinan los gastos por enfermedad mencionados en la pregunta anterior (puede marcar varias opciones)

- Tratamiento médico/ atención sanitaria
- Adquisición de medicamentos y otros productos sanitarios
- Ayudas técnicas/ ortopedia
- Apoyo o asistencia personal
- Adaptación de vivienda
- Transporte (incluyendo aquí la adaptación de su vehículo)
- Alimentos dietéticos/específicos para IHF

Otras partidas (especifique):

E) USO DE RECURSOS

32. ¿Acude y/o pertenece a alguna asociación de pacientes? (ya sea para personas con su misma enfermedad o que agrupe a diferentes enfermedades)

- Sí, como socio
- Sí, como usuario
- No (pase a la pregunta 35)
- No sabe / No contesta (pase a la pregunta 35)

33. Especifique el nombre de la asociación a la que pertenece:

34. ¿Está satisfecho con los servicios y actividades que le ofrece dicha asociación?

- Si
- No
- No sabe/No contesta

Especifique por qué está satisfecho o insatisfecho con los servicios y actividades de la asociación:

F) PERCEPCIÓN DE SU SITUACIÓN ACTUAL

35. ¿Se ha sentido alguna vez discriminado/a por motivo de su enfermedad rara?

- No, nunca
- Alguna vez
- A menudo
- Continuamente
- No sabe/No contesta

36. ¿En cuáles de los siguientes ámbitos se ha sentido alguna vez discriminado/a? (puede marcar varias opciones)

- En la atención sanitaria
- En la escuela, colegio, ámbito escolar o formativo (comedor escolar, etc.)
- En el puesto de trabajo
- Para participar en actividades de ocio o culturales (restaurantes, campamentos, excursiones, etc.)
- En la vida cotidiana (compra, tareas domésticas, etc.)

Otros ámbitos (especifique)

37. Explicar brevemente los motivos de la discriminación:

38. ¿Qué aspectos podrían mejorar en mayor medida su situación actual? (puede marcar varias opciones)

- Mejor atención sanitaria
- Mayor conocimiento/formación de los profesionales sanitarios
- Mayor investigación sobre la enfermedad
- Disponer de medicamentos para la enfermedad
- Alimentos específicos (dietéticos) para la enfermedad
- Mejor etiquetado de alimentos
- Ayudas económicas para la compra de alimentos dietéticos

Otros (especifique)

39. Con respecto a los medicamentos, ¿qué medidas podrían mejorar en mayor medida su situación actual? (puede marcar varias opciones)

- Información más clara y accesible sobre excipientes permitidos y no permitidos
- Mayor número de medicamentos con excipientes permitidos
- Mayor facilidad para la búsqueda de medicamentos aptos
- Mayor conocimiento de profesionales sanitarios sobre medicamentos aptos/no aptos

Otras medidas (especifique):

40. De las siguientes fuentes, ¿cuál es más fiable para obtener información de su enfermedad? (puede marcar varias opciones):

- Médico especialista del hospital
- Médico de atención primaria (ambulatorio)
- Farmacéutico
- Personal de enfermería
- Dietista/Nutricionista
- Otros profesionales sanitarios (especificar en comentarios)
- Asociaciones de pacientes
- Internet
- Redes sociales
- Televisión, radio o noticias en periódicos

Otras fuentes (especifique):

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA

Se le van a hacer 5 preguntas sobre su calidad de vida, debido a que las encuestas de calidad de vida son diferentes en niños (menores de 18 años) y adultos (mayores o igual a 18 años), especifique si el afectado es niño o adulto (Recuerde que las preguntas se refieren exclusivamente a la persona con IHF):

41. El afectado es:

- Adulto (mayor o igual a 18 años)
- Niño (menor de 18 años)

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA ADULTO (mayor o igual a 18 años)

Marque la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY

42. Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

43. Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

44. Actividades cotidianas (por ejemplo trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas,

actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

45. Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

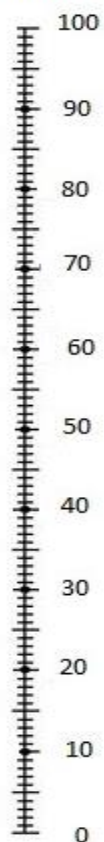
46. Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

47. Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse. Por favor, indique el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

PONGA ESE NÚMERO (DEL 1 AL 100) EN EL SIGUIENTE RECUADRO:

El mejor estado
de salud
imaginable



El peor estado
de salud
imaginable

ENCUESTA CALIDAD DE VIDA NIÑO O ADOLESCENTE (menores de 18 años)

Marca la casilla que describe mejor tu estado de salud HOY:

48. Moverse (al caminar)

- No tengo problemas al caminar
 Tengo algunos problemas al caminar
 Tengo muchos problemas al caminar

49. Cuidar de mí mismo

- No tengo problemas para lavarme o vestirme solo
 Tengo algunos problemas para lavarme y vestirme solo
 Tengo muchos problemas para lavarme y vestirme solo

50. Hacer actividades habituales (ej., ir al colegio, al hacer deporte, al jugar, al hacer actividades con la familia o los amigos)

- No tengo problemas al hacer mis actividades habituales

- Tengo algunos problemas al hacer mis actividades habituales
- Tengo muchos problemas al hacer mis actividades habituales

51. Tengo dolor o sentirme mal

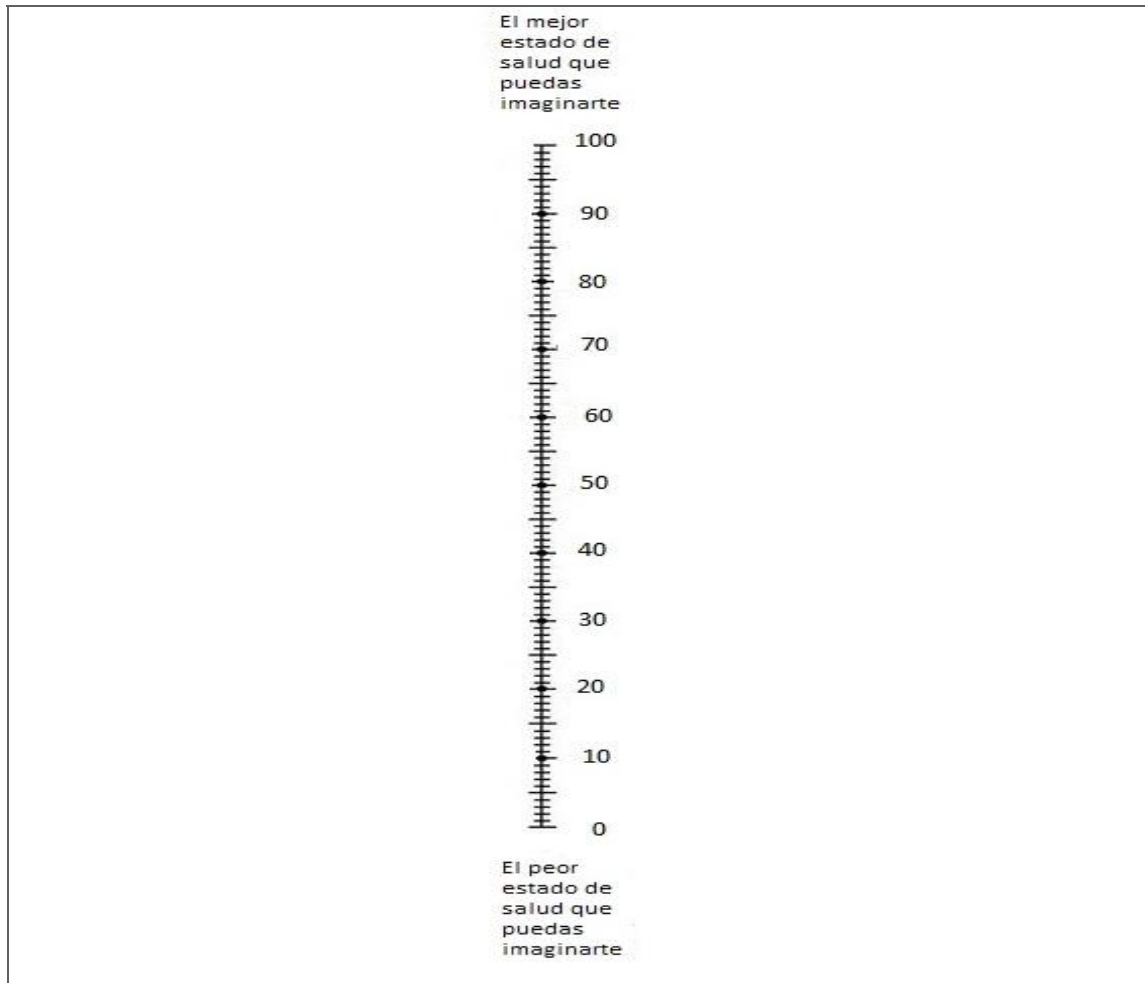
- No tengo dolor ni me siento mal
- Tengo algo de dolor o me siento mal
- Tengo mucho dolor o malestar

52. Sentirse preocupado, triste o infeliz

- No me siento preocupado, triste o infeliz
- Me siento un poco preocupado, triste o infeliz
- Me siento muy preocupado, triste o infeliz

53. Para ayudarnos a conocer lo bueno o malo que es tu estado de salud HOY hemos dibujado una escala parecida a un termómetro de 0 a 100. Ten en cuenta que el 0 representa el peor estado de salud que puedas imaginar y 100 representa el mejor estado de salud. Por favor, indica lo bueno o malo que es tu estado de salud en el día de HOY.

PON ESE NÚMERO (DEL 1 AL 100) EN EL SIGUIENTE RECUADRO:



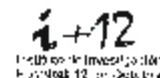
Comentarios:

54. Muchas gracias por rellenar el cuestionario. Si desea añadir algún comentario puede hacerlo en el espacio que aparece a continuación.

ANEXO III. Aprobación del Comité de Ética de la investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid)



Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid



Nº CEIm: 16/106

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de Investigación Clínica del **HOSPITAL UNIVERSITARIO DOCE DE OCTUBRE**.

CERTIFICA:

Que este Comité, en la reunión celebrada el día **26/04/2016**, ha evaluado los aspectos éticos del Proyecto de Investigación titulado:

PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN RESPUESTA A LAS NECESIDADES SOCIOSANITARIAS EN PACIENTES CON INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA

Del cual es el Investigador Principal la Dra. **Izquierdo García, Elsa** del Servicio de **Farmacia (Hospital Infanta Leonor)**

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios, este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto en este Centro.

Lo que firmo en Madrid, a 3 de Mayo del 2016,


Hospital Universitario
12 de Octubre
Comunidad de Madrid
**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
CON MEDICAMENTOS - CEIM**

Firmado: **Dña. María Ugaldé Díez**
Secretaria CEIC Hospital 12 de Octubre.

Anexo IV. Hoja de información al paciente

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un proyecto en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Tras esta información podrá evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención. Su PARTICIPACIÓN en este estudio ES VOLUNTARIA y puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico.

La presente investigación es conducida por Elsa Izquierdo García (Farmacéutica Especialista. Universidad Complutense de Madrid. Hospital Universitario Infanta Leonor). El objetivo de este estudio es conocer las necesidades sociosanitarias de los pacientes con “Intolerancia Hereditaria a la Fructosa” (IHF). Se le preguntará sobre temas relacionados con la enfermedad como el diagnóstico, secuelas, tratamiento y uso de medicamentos, atención médica, gastos relacionados con la enfermedad y calidad de vida. Una vez analizados dichos datos, se pretende desarrollar acciones o proyectos de mejora para este colectivo.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá contestar a un cuestionario de 48 preguntas en formato papel o vía electrónica. Contestar al cuestionario le llevará entre 20-30 minutos. Puede dejar sin contestar alguna pregunta, pero cuantas más responda, más completos serán los resultados.

Los pacientes mayores de 16 años de edad afectados por IHF deben responder a la encuesta en su nombre, en el caso de discapacidad o dificultad puede responder dicho paciente con ayuda de un intérprete o asistente. Cuando el paciente es menor de 16 años debe responder un familiar, tutor o cuidador, que ha de responder de acuerdo con los datos de la persona con ER. En familias con más de un miembro afectado, se realizará una encuesta por cada miembro afectado.

La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificadas y por tanto, serán anónimas. Todas las respuestas serán procesadas con total garantía de confidencialidad y no serán compartidas con terceros.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta o al aceptar las condiciones en el formato web, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Si tiene cualquier duda sobre la participación en este estudio o si quiere información sobre los resultados puede contactar con **Elsa Izquierdo García (911918470 o elsa.izquierdo@salud.madrid.org)**.

Si ha contestado al cuestionario vía internet, al dar a “Enviar” los datos se enviarán automáticamente, si lo ha realizado en papel puede remitirlo junto con la EL CONSENTIMIENTO INFORMADO FIRMADO Y CON FECHA por correo postal a la siguiente dirección: Elsa Izquierdo García. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Avenida Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid, enviarlo por Fax al número 911919082, o por correo electrónico a **elsa.izquierdo@salud.madrid.org**

Esperamos que la información que nos proporcione nos ayude a conocer sus necesidades individuales y de su colectivo para poder mejorar la calidad en su atención. Los posibles resultados serán presentados en congresos y revistas de interés científico para la difusión y visibilización de la enfermedad.

¡MUY IMPORTANTE! está encuesta está dirigida únicamente a pacientes con INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF) no con otro tipo de intolerancias alimentarias (malabsorción de fructosa, etc.)

Muchas gracias; su participación es muy importante.

Anexo V. Consentimientos informados

CONSENTIMIENTO INFORMADO (formato papel)

He leído o me han leído toda la información anterior sobre este proyecto, incluyendo los procedimientos de la encuesta y confidencialidad y la probabilidad de algún beneficio para mí y la he entendido.

Me han indicado que tendré que responder a un cuestionario de 48 preguntas, lo cual me llevará entre 20-30 minutos. Y que el objetivo del estudio es conocer las necesidades sociosanitarias de los pacientes con “Intolerancia Hereditaria a la Fructosa” (IHF)

Reconozco que la información que yo provea es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado que la encuesta es anónima y que el registro que se guarda de las respuestas de la encuesta no contiene información que permita identificarme.

He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada y que de tener preguntas sobre mi participación en este estudio o si quiero información sobre los resultados puedo contactar con Elsa Izquierdo García en el teléfono 911918404 o a través del correo electrónico elsa.izquierdo@salud.madrid.org

Nombre del Participante
(en letras de imprenta)

Firma del Participante

Fecha

CONSENTIMIENTO INFORMADO (formato electrónico)

He leído o me han leído toda la información anterior sobre este proyecto, incluyendo los procedimientos de la encuesta y confidencialidad y la probabilidad de algún beneficio para mí y la he entendido.

Reconozco que la información que yo provea es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado que la encuesta es anónima y que el registro que se guarda de las respuestas de la encuesta no contiene información que permita identificarme.

He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona.

Entiendo que de tener preguntas sobre mi participación en este estudio o si quiero información sobre los resultados puedo contactar con Elsa Izquierdo García en el teléfono 911918470 o a través del correo electrónico elsa.izquierdo@salud.madrid.org

¿Ud. desea continuar con la encuesta después de haber leído todo lo anterior?

- Lo entiendo y deseo participar en esta encuesta.
- No deseo participar

Anexo VI. METABOLISMO Y COMENTARIOS DE EXCIPIENTES APTOS

Excipientes APTO	Comentarios
<p>3-Hexiloxipropilenglicol, 3-Propiloxipropilenglicol, dipropilenglicol, propilenglicol, polioxietileno-polioxipropilenglicol, polietileno polipropilenglicol, noniloxipropilenglicol</p> <p>Alcolec 662/Propilenglicol=Phosal</p>	<p>El propilenglicol o 1,2-propanodiol tras su administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (también se produce absorción dérmica rápidamente). El propilenglicol en hígado se oxida a ácido pirúvico, ácido acético, ácido láctico, y propionaldehído (que seguirán sus vías metabólicas naturales). Su oxidación a ácido láctico, que se convertirá en piruvato para su introducción en el ciclo de los ácidos tricarbónicos o su entrada en la gluconeogénesis para convertirse en glucosa. La cantidad que se eliminará inalterada en orina o como conjugados con glucurónidos va a depender de la dosis administrada, entre un 15-45% se va a eliminar inalterado en orina o conjugado con glucurónido. El 1,3-propanodiol se metaboliza a 3-hidroxi-propionaldehído y este a ácido 3-hidroxi-propiónico o a malonaldehído. El malonaldehído se espera que sea un intermediario que se convertirá en ácido malónico^{151,152}.</p>
<p>Aceites vegetales [cacahuete, germen de maíz, germen de trigo, maíz, ricino, ricino polimerizado, ricino sulfatado (Actrasol C-7), sésamo, soja]</p>	<p>Al ser aceites siguen el metabolismo habitual de las grasas.</p>
<p>Acetobutil ricinoleato</p>	<p>Ester del ácido ricinoleico utilizado como excipiente utilizado en recubrimiento de comprimidos, sufrirá un metabolismo semejante al de otros esteres de ácidos grasos tras su hidrólisis por las esterasas intestinales.</p>
<p>Aceites vegetales hidrogenados (cacahuete, soja, soja parcialmente hidrogenado)</p>	<p>Aceites hidrogenados total o parcialmente, sigue el metabolismo de otras grasas saturadas.</p>
<p>Acesulfamo potásico</p>	<p>Edulcorante químico (dióxidos de oxatiazinonas) que se absorbe rápida y casi completamente tras su administración oral y se elimina mayoritariamente de forma inalterado por la orina. Los productos de degradación que se originan durante la conservación en soluciones ácidas durante largos periodos tampoco se metabolizan³².</p>
<p>Acetato de sodio trihidrato, acetato potásico/sódico, acetato sódico anhidro, acetato sódico tetrahidrato</p>	<p>Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.</p>
<p>Acetil triptofanato sódico</p>	<p>Derivado de ácido graso, seguirá el metabolismo natural de los mismos.</p>
<p>Ácido benzoico, benzoato de sodio (E 211)</p>	<p>El ácido benzoico y sus sales son absorbidos rápidamente en el tracto gastrointestinal. El benzoato</p>

	es conjugado con glicina en hígado para formar ácido hipúrico que es eliminado en la orina ¹⁵³ .
Ácido caloxetico trisódico	Excipiente utilizado en preparaciones de gadoxetato de disodio (agente de contraste con gadolinio). Se desconoce su metabolismo ¹⁵⁴ .
Ácido sórbico	El ácido sórbico (ácido (E,E)-hexa-2,4-dienoico o ácido propilenacrílico), en su forma de lactona, está presente en frutos del <i>Sorbus aucuparia</i> o serbal del cazador, de donde se aisló por primera vez, aunque actualmente los productos comercializados se obtienen por síntesis química. Tanto el ácido sórbico como sus sales (potásica y cálcica) se utilizan como antifúngicos (principalmente con acción frente a mohos y levaduras), aunque también poseen propiedades antibacterianas. Se emplean como conservantes en bajas concentraciones tanto en formas farmacéuticas tópicas como orales (el ácido sórbico a un 0,2% en alimentación y en cosméticas hasta en un 0,6% y el potásico hasta a un 0,2% por todas las vías) ⁶³ . Se metaboliza de una manera similar a los ácidos grasos ¹⁵⁵ .
Alcohol bencílico	Se metaboliza a ácido benzoico.
Alcohol beta feniletílico	Antimicrobiano que se utiliza en soluciones oftálmicas, esencias, perfumes y otras formulaciones tópicas ⁶³ . El principal metabolito es el ácido fenilacético cuya transformación se produce en el hígado. Alrededor del 70% de la dosis administrada oral se recupera en orina como fenilacético o sus conjugados, siendo la biodisponibilidad por vía dérmica mucho menor ¹⁵⁶ .
Alcohol cetílico	Mezcla de alcoholes alifáticos sólidos compuesto principalmente por hexadecanol. Se emplea en fórmulas tópicas por sus propiedades emolientes, absorbentes, espesantes y emulsificantes ⁶³ .
Alcohol cetoestearílico, cetoestearilo sulfato sódico	Mezcla de alcoholes alifáticos sólidos que contiene al menos un 40% de alcohol estearílico y además debe contener al menos un 90% de alcohol cetílico y alcohol esterarílico. Se utiliza en preparaciones tópicas y orales por sus propiedades viscosizantes y estabilizante de emulsiones ⁶³ .
Alcohol cetoestearílico-cetoestearilo sulfato sódico, alcohol isoestearílico	Mezcla de alcoholes alifáticos sólidos, que contiene al menos un 40% de alcohol estearílico, y la suma de alcohol estearílico y alcohol cetílico debe ser de al menos un 90% ⁶³ .
Alcohol cetoestearílico polioxietilenado, alcohol estearílico polioxietilenado	Derivado de alcoholes alifáticos con óxido de etileno.
Alcohol estearílico	Mezcla de alcoholes alifáticos sólidos que contiene al menos un 95% de octadecanol. Se utiliza en preparaciones tópicas por sus propiedades emolientes y emulsificantes, y en comprimidos de liberación prolongada ⁶³ .
Alcohol de lanolina, Crodalan AWS (alcohol de lanolina), alcohol de lanolina acetilado, etoxilado,	Mezcla de esteroides y alcoholes alifáticos superiores que proceden de la grasa de la lana (debe contener al menos un 30% de colesterol) ⁶³ .

polioxietilenado	
Alcohol oleílico	Agente emulsionante compuesto por una mezcla de alcoholes grasos de alto peso molecular (saturados e insaturados) que contiene principalmente alcohol oleílico ¹⁵⁷ .
Alginato cálcico y sódico, alginato sódico	Polisacárido natural procedente de algas marinas que consiste en β -D-manurónico y residuos de ácidos α -L-gulurónico con enlaces glucosídicos β -1,4 ¹⁵⁸ . El alginato es excretado inalterado en heces ¹⁵⁹ .
Alginato de propilenglicol	Derivado del ácido algínico con óxido de propileno. Solo la parte de propilenglicol es absorbida y metabolizada, siendo el resto de alginato excretado inalterado en heces junto con restos de alginato de propilenglicol no hidrolizados ¹⁵⁹ .
Almidón de arroz, maíz, patata, trigo. Otros derivados de almidón de arroz, maíz y patata.	Polisacárido de glucosa ramificado, hidrólisis por las amilasas gastrointestinales.
Almidón pregelatinizado o modificado (maíz, patata) carbonato magnésico + almidón de maíz pregelatinizado, carbonato de calcio/almidón de maíz pregelatinizado	Almidón que sufre un proceso de <u>pregelatinización o modificación</u> dando lugar a un almidón en el que todos o parte de sus gránulos han sufrido una ruptura por medios químicos o mecánicos, lo que mejora sus propiedades viscosizantes. Generalmente contiene un 5% de amilosa libre, 15% amilopectina y un 80% de almidón no modificado ⁶³ . Generalmente se denomina Jarabe modificado o pregelatinizado.
Almidón octenil succinato alumínico	Almidón modificado que sufre un metabolismo por las amilasas intestinales, dando lugar a derivados de almidón y la liberación de octenilsuccinato anhidro, que se oxida a diferentes metabolitos, que se eliminarán por orina ¹⁶⁰ .
Alquil benzoato	Ácido graso esterificado utilizado en formulaciones tópicas. Su metabolismo será semejante al de otros ésteres de ácidos grasos (ruptura por esterasas y posterior absorción)
Amaranto (E 123)	Colorante azoico que se producen reacciones de azo-reducción en el tracto gastrointestinal, generándose productos que se eliminan por heces y orina ¹⁶¹ .
Amarillo anaranjado S, naranja PAL-SUPER (E 110)	Colorante azoico que se producen reacciones de azo-reducción en el tracto gastrointestinal, generándose productos que se eliminan por heces y orina ¹⁶² .
Amarillo de quinoleína (E 104)	Colorante no azoico. La mayoría de la dosis administrada es excretada inalterada con las heces ¹⁶³ .
Arlatone	Polioxietileno (40) sorbitol oleato. Metabolismo semejante a los polisorbatos.
Arlatone 983 S	Monoestearato de glicerol y estearato de polioxietileno-30. Metabolismo semejante a los ésteres de glicerol (ruptura por las esterasas del ácido graso y el glicerol ¹⁵²) y los macrogoles.
Ascorbato sódico	Sal del ácido ascórbico. El ácido ascórbico se obtiene a partir de azúcares o polialcoholes como glucosa, fructosa, sorbitol, manitol o glicerol, por procesos de oxidación (<i>Acetobacter xylinum</i>) o

	deshidrogenación (<i>Gluconobacter oxydans</i>) ¹⁶⁴ . Posteriormente se procede a su purificación. Se absorbe en intestino por un transportador sodio dependiente. La vitamina C se oxida fácilmente a ácido deshidroascórbico, que puede reducirse a ácido ascórbico o hidrolizarse (irreversiblemente) a ácido dicetogulónico, que se excreta parcialmente con la orina y se oxida parcialmente a ácido oxálico y ácido treónico principalmente y, en menor medida, a xilosa, ácido xilónico y ácido lixónico. La oxidación a dióxido de carbono puede ocurrir a altas dosis posiblemente debido al metabolismo de ascorbato no absorbido por la microflora intestinal. El ácido ascórbico también puede experimentar una conjugación limitada con sulfato para formar ascorbato-2-sulfato, que se excreta en orina. El ácido ascórbico inalterado y sus metabolitos se excretan en la orina, pero el porcentaje que se excreta depende de la dosis ¹⁶⁵ .
Aspartamo	Edulcorante químico dipeptídico (éster metílico de aspartilfenilalanina). Se produce su hidrólisis completa en el tracto intestinal gracias a las esterases, dando lugar a metanol y aspartilfenilalanina (que es hidrolizado por las dipeptidasas a ácido aspártico y fenilalanina) ³²
Azul brillante FCF (E 133)	Colorante sintético no azoico. Tras la administración oral es pobremente absorbido y se elimina mayoritariamente inalterado en heces ¹⁶⁶ .
Barniz de zeína	Las prolaminas o zeínas son las proteínas mayoritarias del grano de maíz (principalmente en el endospermo) ¹⁶⁷ , se puede utilizar como laca para el recubrimiento de comprimidos. Se desconoce su metabolismo.
Cloruro de benzalconio	Mezcla de cloruros de alquilbencildimetilamonio, cuyos sustituyentes alquilo tienen una longitud de cadena entre C8 y C18 ⁶³ . Solo una pequeña parte es absorbida y no se metaboliza en humanos por lo que es excretado de manera inalterada ¹⁶⁸ .
Benzoato de bencilo	Éster bencílico del ácido benzoico que se utiliza que se emplea en formulaciones tópicas como acaricida o pediculicida. Se pueden producir síntomas sistémicos tras el tratamiento tópico produciendo estimulación del sistema nervioso central y convulsiones ⁶³ .
Ácido fosfórico, fosfatos, di, tri y polifosfatos	El fósforo (como fosfato) es un constituyente natural en el cuerpo humano. Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.
Bisulfito sódico, metabisulfito de sodio(E 223)/potasio (E 224), sulfito sódico, sulfito de Sodio anhidro, sulfito de sodio heptahidrato	Los sulfitos ingeridos mayoritariamente son absorbidos en el intestino y oxidados rápidamente a sulfato en el hígado, que es excretado en orina ¹⁶⁹ .
Bitartrato sódico, tartrato sódico, tartrato sódico potásico	La mayoría del tartrato ingerido no se absorbe en el intestino (alrededor del 82%) por lo que se elimina en heces (5%) o tras ser metabolizado en intestino (77%). El resto es absorbido y parte es

	excretado en orina (14%) y un 4% es metabolizado en los tejidos dando dióxido de carbono ¹⁷⁰ .
Borato sódico (Borax), borato de fenilmercurio	Los boratos inorgánicos, en bajas concentraciones, se convierten en ácido bórico a pH fisiológico en la capa acuosa que recubre las superficies de la mucosa antes de la absorción. El ácido bórico no se metaboliza (no se han detectado compuestos orgánicos de boro como metabolitos), más del 90% de la dosis administrada de borato se excreta como ácido bórico ¹⁷¹ .
Bromo-2-nitropropano 1,3 diol (bronopol)	Compuesto inorgánico antimicrobiano utilizado en la industria farmacéutica por su acción antifúngica y bactericida. Las dosis orales se absorben fácilmente, se distribuyen uniformemente en tejidos y se excreta rápidamente en la orina. El principal metabolito urinario es 2-nitropropano-1,3-diol, formado por deshalogenación reductiva. Se han detectado otros metabolitos más polares pero no se han identificado ¹⁷² .
Butil hidroxianisol (E 320)	Excipiente o aditivo que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, se metaboliza (glucurónidos, sulfatos y fenoles libres), y sus metabolitos son eliminados en heces y orina ¹⁷³ .
Butil paraben, etil paraben, etil paraben sódico, fenoparaben, metil paraben sódico, metilparabeno (E 218), propil paraben sódico, propilparabeno (E 216), parahidroxibenzoato, parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de etilo sódico, parahidroxibenzoato de metilo, parahidroxibenzoato de metilo sódico, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de propilo sódico, hidroxibenzoato de metilo, metilhidroxibenzoato sódico	Los ésteres metílicos, etílicos y propílicos del ácido p-hidroxibenzoico se absorben bien y el enlace éster se hidroliza fácilmente, como lo indican los altos niveles plasmáticos y la excreción urinaria temprana de Ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-hidroxihipúrico y otros metabolitos (glucurónidos y sulfatos). La excreción urinaria de ésteres no modificados del ácido p-hidroxibenzoico es muy baja (menor del 1%). Los datos limitados in vitro sobre el éster butílico sugieren que podría seguir una ruta metabólica diferente ¹⁷⁴ .
Butilhidroxitolueno (BHT), dibutil hidroxil tolueno	Excipiente que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se distribuye generalmente al hígado y la grasa corporal. El metabolismo de la BHT es complejo (principalmente oxidación microsomal y glucuronidación). La excreción de sus metabolitos es principalmente a través de la orina y las heces ¹⁷⁵ .
Calcobutrol sódico	Excipiente utilizado en preparaciones de gadobutrol (agente de contraste con gadolinio). Se desconoce su metabolismo ¹⁷⁶ .
Caldiamida sódica	Excipiente utilizado en preparaciones de gadodiamida (agente de contraste con gadolinio). Se desconoce su metabolismo ¹⁷⁷ .
Caprilato sódico	Ácido graso de cadena larga por lo que sigue el metabolismo de los ácidos grasos. Se utiliza como

	excipiente en la estabilización de hemoderivados ¹⁷⁸ .
Cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas de gelatina dura	Fabricados a base de gelatina obtenida por hidrólisis parcial del colágeno de piel, tejidos conectivos y huesos de animales ¹⁵⁷ . Se degradan según el metabolismo de proteínas.
Carbonato de glicina sódico	Fuente de dióxido de carbono utilizado en comprimidos efervescente ¹⁷⁹ .
Carbonato sódico/potásico, carbonato de sodio/potasio anhidro, carbonato sódico monohidrato	Excipiente utilizado en preparaciones tópicas. El carbonato potásico es semejante al bicarbonato potásico aunque es más cáustico e irritante ⁶³ .
Carboximetilalmidón, carboximetilalmidón sódico, carboximetilalmidón sódico tipo A, glicolato sódico, Estearato sódico glicolado tipo A (almidón glicolato sódico)	Sal sódica de almidón modificado con enlaces cruzados y parcialmente o-carboximetilado ⁶³ . Cuando se pone en contacto fluidos acuosos ácidos (por ejemplo el jugo gástrico), forma una capa de gel externa (relacionada con la protonación de los grupos carboxílicos de superficie) ¹⁵⁸ . En medios alcalinos neutros o débiles (intestino delgado), los protones se convierten en cationes de sodio que se hidratan, inducen la hinchazón y la disolución de la matriz, a la vez que la degradación del carboximetilalmidón por las amilasa pancreática ^{180,181} .
Carmelosa sódica, celulosa microcristalina-carmelosa sódica, croscarmelosa sódica	Sal sódica de celulosa parcialmente o-carboximetilada ⁶³ (carboximetilcelulosa sódica o carmelosa sódica). Las celulosas son menos fermentables que otros polisacáridos (gomas, almidones o pectinas). Además de los metabolitos intermedios, como los ácidos láctico, acrílico o fumárico, los principales productos finales del proceso digestivo colónico-anaerobio son los ácidos grasos de cadena corta (ácidos acético, propiónico y butírico), que se absorben desde el colon. El 90% de la dosis administrada se elimina en heces inalterada ¹⁸² .
Carmoisina (azorrubina, E-122)	Colorante azoico de absorción limitada, principalmente se generan metabolitos por mecanismos de azo-reducción en el tracto gastrointestinal que se eliminan por heces y orina ¹⁸³ .
Caseinato sódico	Fosfoproteína anfótera que se emplea en la obtención de hidrolizados de proteínas. Forma parte de la composición de preparados nutricionales y productos alimenticios ⁶³ .
Caucho virgen (látex)	Excipiente utilizado en apósitos.
Celactosa 80	Producto compuesto por una mezcla de alfa-lactosa monohidrato (75%) y celulosa microcristalina (25%) para mejorar sus características de compactación ¹⁸⁴ . Tras su administración oral sufre el metabolismo de sus componentes.
Cera de abejas (amarilla, blanca)	Cera obtenida por la fusión con agua caliente del panal construido por las abejas, después de la extracción de la miel y posterior eliminación de residuos. La cera blanca se obtiene por el blanqueo de la anterior con agentes oxidantes. Se utilizan en formulaciones tópicas para dar consistencia.

	También se puede utilizar para barnizar grageas y en supositorios para ajustar el punto de fusión ⁶³ .
Cera de ésteres cetílicos	Emulsionante utilizado en formulaciones tópicas constituido por una mezcla de ésteres cetílicos.
Cera Lanette, cera emulsificante	Emulsionante utilizado en formulaciones tópicas constituido por una mezcla de ésteres sulfúricos de alcoholes grasos saturados ⁶³ .
Cianuro potásico	Excipiente utilizado en preparaciones inyectables. Se convierte en tiocianato por las enzimas rodanasa, tiosulfatosulfuro-transferasa y/o 3-mercaptopiruvatosulfuro-transferasa (enzimas ampliamente distribuidas en el organismo). Otras vías metabólicas del cianuro incluyen su conversión a 2-aminotiazolina-4-ácido carboxílico, su combinación con hidroxicoalamina para formar cianocobalamina y su combinación con cistina y formación de 4-ácido carboxílico-2-aminotiazolina. El tiocianato se elimina principalmente por vía urinaria y pequeñas cantidades por las vías respiratoria y digestiva ¹⁸⁵ .
Ciclamato de sodio	Edulcorante químico (ácido ciclohexilsulfámico y sus sales) que tras su administración oral, un 30-40% se elimina inalterado por la orina y un 60-70% por las heces. La conversión del ciclamato a ciclohexilamina por la microflora gastrointestinal es muy variable y dependerá de la dosis y de la variabilidad interindividual (la ciclohexilamina absorbida también se elimina de forma inalterada por la orina) ³²
Ciclodextrina, betaciclodextrinas, gamma-ciclodextrina, hidropil-b-ciclodextrina, hidroxipropil-gamma-ciclodextrina, sulfobutileter-b-ciclodextrina de sodio	Polisacárido circular de glucosa compuesto por 6 glucosas unidas por enlaces α 1,4 (ciclodextrina α), 7 glucosas (ciclodextrina β) u 8 glucosas (ciclodextrina γ). Se obtienen del jarabe hidrolizado de almidón por un proceso mediado por la ciclodextrina glucosiltransferasa. El enlace entre glucosas es resistente a las enzimas digestivas humanas, y por tanto no es hidrolizado durante el trayecto por el tracto gastrointestinal de manera significativa. El 99% de las ciclodextrinas que llegan al intestino grueso son hidrolizadas por la microbiota intestinal, que si puede romper dichos enlaces, por tanto estos malto-oligosacáridos son fermentados, transformándose en ácidos grasos de cadena corta. El 0,1% que se absorbe es excretado en orina ^{186,187} .
Citrato potásico, citrato sódico anhidro, citrato sódico dibásico, citrato sódico dihidrato, citrato sódico tribásico, citrato sódico tribásico dihidratado, citrato trisódico anhidro, citrato trisódico dihidrato	El anión citrato es un metabolito presente en el cuerpo humano de manera fisiológica. Tras la administración oral la mayoría de las sales de citrato administradas son absorbidas y el anión citrato metabolizado por oxidación en el ciclo de Krebs. El citrato sufre filtración glomerular y reabsorción tubular, mayoritariamente a nivel proximal ¹⁸⁸ . El resto de iones entran en los procesos homeostáticos normales.

Clorhidrato-L-cisteinato sódico	Derivado de la L-cisteína, utilizado como aditivo alimentario como fuente de aminoácidos con azufre ¹⁸⁹ .
Clorocresol	Desinfectante y antiséptico fenólico clorado activo frente a bacterias y hongos que se utiliza en soluciones acuosas inyectables multidosis, en colirios y como conservante en preparaciones tópicas ⁶³ . Los cresoles se absorben a través de la piel, el tracto respiratorio y el tracto digestivo, son metabolizados en el hígado y se excretan mayoritariamente por el riñón como glucurónido y metabolitos de sulfato, aunque parte se excreta por bilis y sufre circulación enterohepática ¹⁹⁰ .
Clorofilina A cuprosódica	Colorante seminatural. Existen datos limitados sobre su absorción, distribución, metabolismo o excreción. El complejo cobre-clorofilina formaría quelatos que se eliminarían en heces, también se cree que parte de las clorofilinas o derivados se podrían absorber y eliminar en orina ¹⁹¹ .
Cloruro de sodio/potasio	Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.
Colato sódico	Sal biliar que se usa como ayuda digestiva en los suplementos dietéticos ¹⁹² . Seguirá el metabolismo de otros ácidos biliares.
Cremophor EL	Derivado del aceite de castor con óxido de etileno (ratio 1:35). El aceite de castor se obtiene de las semillas de la planta del ricino (<i>Ricinus communis</i>) y está compuesto principalmente por glicéridos de ácidos ricinoleico, isoricinoleico, esteárico y dihidroxiesteárico. El Cremophor EL tiene una composición variable, aunque su mayor componente identificado es el triglicérido oxilado del ácido ricinoleico (por ejemplo: polioxietileno glicerol triricinoleato 35). Es utilizado como solubilizante en principios activos hidrofóbicos, se utiliza en los medicamentos en una media de 5 ml (rango de 1,5-10,3 ml), con la excepción del paclitaxel donde se utiliza en mayor concentración (26 ml aproximadamente). Provoca reacciones de hipersensibilidad, hiperlipidemia, neurotoxicidad, etc. entre otros efectos secundarios. Se desconoce las rutas de eliminación del producto, aunque se cree que puede sufrir ruptura por esterasas de manera similar a las descritas para los polisorbatos, separando el ácido ricinoleico de los triglicéridos. La eliminación hepática es minoritaria y la excreción renal es menor de un 0,1% ¹⁹³ .
Cromato sódico	Sal de cromo cuya absorción oral es baja. Tras administración IV se produce mayoritariamente eliminación renal ¹⁹⁴ .
Cromoglicato sódico	Derivado croménico que se utiliza en preparaciones tópicas, la mayoría está ionizado a pH fisiológico por lo que no atraviesa la mayoría de las membranas biológicas. Tras la administración oral el 98% es eliminado en heces como fármaco no absorbido y el 0,5% en orina. Tras la administración por vía inhalatoria se excreta inalterado por orina y bilis (proporciones iguales por

	cada vía) ¹⁹⁵ .
Dextrina, maltodextrina, maltodextrina de maíz	Polímero de glucosa de bajo peso molecular obtenido por la hidrólisis incompleta del almidón ⁶³ , su hidrólisis a nivel intestinal dará lugar a la liberación de glucosa o derivados.
Dextrosa, dextrosa anhidra, dextrosa + maltosa, glucosa, glucosa anhidra, glucosa monohidrato	Edulcorante que sufre metabolismo por vía glucolítica.
Dihidroxialuminio carbonato sódico, silicato aluminico sódico	Sales de aluminio utilizadas en el recubrimiento de comprimidos. Debido a la formación de fosfato de aluminio insoluble en el tracto gastrointestinal, solo se absorbe una pequeña cantidad de las sales de aluminio administradas por vía oral. El aluminio ingerido se elimina por vía fecal y renal ¹⁹⁶ .
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Líquido polar orgánico que se utiliza como solvente en formulaciones tópicas por su capacidad de atravesar membranas. El DMSO es transformado a dimetilsulfona y dimetilsulfide, tanto el DMSO como la dimetilsulfona son eliminados por orina, mientras que la dimetilsulfide es eliminada por vía respiratoria ¹⁹⁷ .
Dimiristoil fosfatidil glicerol (DMPG), Dioleoilfosfatidilglicerol (DOPG),	Fosfolípido (glicerofosfolípidos o fosfatidilgliceroles) utilizado en preparaciones farmacéuticas inyectables por sus propiedades solubilizantes. Podrían sufrir un metabolismo similar a los fosfolípidos endógenos.
Diocilsulfosuccinato sódico, docusato de sodio	Tensioactivo, agente humectante y solubilizante utilizado en preparaciones tópicas, también se ha utilizado como laxante o cerumenolítico. Tras administración oral el docusato se absorbe mínimamente aunque pequeñas cantidades pueden absorberse sistémicamente del duodeno y el yeyuno, aunque experimenta posteriormente eliminación biliar ¹⁹⁸ .
Behenato de glicerol, docosanoato glicerol, dibehenato de glicerol, diestearato de glicerol, estearato de glicerol (cutina), capril caprilato de glicerol, palmito estearato de glicerol, monomiristato de glicerol, miristato de glicerol, isopropiliden glicerol, mono y diestearato de glicerol, monoestearato de glicerol, monooleato de glicerol, tioglicerol	Ésteres de glicerol que tras la hidrólisis por las esterasas del tracto gastrointestinal, el glicerol es absorbido y se metabolizará completamente, mientras que la parte de ácido graso se metabolizará por su vía habitual ¹⁵² .
Glicerol éster hidrogenado de colofonia	Derivado esterificado de la resina de colofonia. Dicha resina se obtiene de la destilación del aceite volátil de la oleorresina obtenida del pino (contiene mayoritariamente ácidos de resina como el ácido abiético y derivados), utilizado en formulaciones tópicas ⁶³ .
Diestearoilfosfatidilglicerol,	Componente glicerofosfolípido utilizado para la preparación de liposomas ¹⁹⁹ . Podrían sufrir un

dipalmitoilfosfatidilglicerol, fosfatidilcolina hidrogenada de soja, fosfatidilglicerol de huevo	metabolismo similar a los fosfolípidos endógenos.
Dodecilsulfato sódico, laurilsulfato sódico, sulfato de laurilo y sodio, sulfato dodecilo sódico	Surfactante aniónico mezcla de alquilsulfatos sódicos utilizado en formulaciones tópicas ⁶³ . Puede ser absorbido a través de la piel o por ingestión. Tras su absorción se metaboliza rápidamente a metabolitos más solubles que se excretan a través de la orina, las heces y, en ocasiones, la respiración ²⁰⁰ .
Edetato cálcico disódico, edetato cálcico sódico, edetato de disodio, edetato disódico dihidratado, edetato sódico, edetato tetrasódico, EDTA disódico, EDTA sódico	Agente quelante de metales pesados. El calcio del edetato cálcico puede ser desplazado por metales divalentes o trivalentes para formar un complejo estable soluble en agua que puede excretarse en orina ²⁰¹ .
Esferas lactosa monohidrato-celulosa microcristalina	Derivado de lactosa y celulosa, sufrirá el metabolismo de lactosa y celulosa.
Estearato sódico	Sal de ácido esteárico. Utilizado por sus propiedades surfactantes ²⁰² .
Ester Etilico de VIT F	Ácidos grasos esenciales esterificados utilizados en formulaciones tópicas ²⁰³ . Su metabolismo será semejante al de otros ésteres de ácidos grasos (ruptura por esterases y posterior absorción)
Éter etílico	Líquido volátil que se utiliza como disolvente en diferentes formulaciones de la industria farmacéutica o como anestésico inhalado ⁶³ . La mayoría del éter inhalado es excretado inalterado por los pulmones, una pequeña porción es metabolizado a etanol y acetaldehído por el sistema enzimático microsomal (citocromo P-450), que son rápidamente oxidados a acetato que posteriormente se incluye en el metabolismo intermediario ²⁰⁴ .
Fenilalanina	Aminoácido natural, es absorbido y se metaboliza por las vías metabólicas endógenas normales ²⁰⁵ .
Fenilmercurio acetato, fenilmercurio nitrato	Producto utilizado principalmente como fungicida. Puede sufrir absorción oral y cutánea, mayoritariamente se elimina en orina y heces conjugado con sulfato o ácido glucurónico, aunque quizá parte se podrá eliminar como mercurio inorgánico en heces ²⁰⁶ .
Fitato de Sodio Anhidro	Compuesto perteneciente a la familia de los fosfatos de inositol, compuestos que contienen un grupo fosfato unido a un resto inositol (o ciclohexanohexol), se utiliza por sus propiedades quelantes. Es un intermediario en el metabolismo del fosfato de inositol ²⁰⁷ .
Formaldehido	Desinfectante y antiséptico utilizado en diferentes aplicaciones de laboratorio. Se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y respiratorio, y en menor medida por la piel. El formaldehído se metaboliza por la enzima formaldehído deshidrogenasa a formato, que se excreta en la orina (principalmente como ácido fórmico), se incorpora a otras moléculas celulares o se oxida

	a dióxido de carbono y se exhala ²⁰⁸ .
Formaldehido sulfoxilato sódico	Antioxidante y antídoto de intoxicaciones por mercurio convirtiendo el ion mercurio en mercurio metálico.
Fumarato de estearilo y sodio	Lubricante utilizado en la elaboración de comprimidos ²⁰⁹ . Tras su administración oral parte se absorbe y se metaboliza rápidamente, la parte no absorbida se elimina en heces como esteraril fumarato y esteraril alcohol ²¹⁰ .
Galactosa	Monosacárido que tras su absorción oral sufre metabolismo por la vía glucolítica tras unos pasos de transformación y fosforilación.
Gentisato sódico	Derivado del ácido salicílico (5-hidroxi salicilato de sodio) ²¹¹ . El ácido salicílico sufre conjugación con glicina y ácido glucurónico, el ácido salicílico y sus metabolitos se eliminan, fundamentalmente, por vía renal ²¹² .
Glicerol, glicerol bidestilado, glicerol formaldehido glicerol trialcanoato	La glicerina o glicerol (propanotriol) es un azúcar de trihidroxialcohol, intermediario del metabolismo de hidratos de carbono y lípidos. Debido a que el glicerol es una molécula endógena en el ser humano, se incorporará a la vía glucolítica (para producir piruvato) o gluconeogénica (para producir glucosa) tras su conversión a glicerol-3 fosfato por la glicerol quinasa, que se transformará a dihidroxiacetona fosfato por una deshidrogenasa ¹⁵² .
Gluconato sódico	Sal sódica del ácido glucónico con propiedades quelantes formando complejos estables con varios iones, evitando que se involucren en reacciones químicas ²¹³ .
Glutamato potásico/sódico, glutamato sódico monohidrato	El ácido glutámico y sus sales son aminoácidos que se utilizan en la industria alimentaria y farmacéutica como potenciadores del sabor. Se obtienen por fermentación de fuentes de carbono vegetales como la sacarosa, fuentes de nitrógeno, sales y vitaminas, gracias a la acción de cepas modificadas de <i>Corynebacterium glutamicum</i> ²¹⁴ . El ácido glutámico, como otros aminoácidos, se metaboliza principalmente por desaminación oxidativa o por transaminación con piruvato para producir ácido oxalacético, que entrará en el ciclo del ácido cítrico, a través del alfa-cetoglutarato. Se absorbe en el tracto gastrointestinal por transportadores específicos de aminoácidos saturables, si se consumen grandes cantidades de glutamato cierta cantidad sufrirá transaminación y los niveles de alanina a nivel portal se elevarán y se incrementará su metabolismo hepático (llevando a la liberación a la circulación sistémica de glucosa, lactato, glutamina y otros aminoácidos), ya que es un precursor gluconeogénico ²¹⁵ .
Harina de Avena	Las harinas no integrales de avena contienen una cantidad de fructosa menor a 0,5 g/100 g de producto ³¹ .

Heparina	Anticoagulante con estructura de mucopolisacárido (glucosaminoglicano) sulfatado, su eliminación es renal, principalmente en forma de metabolitos ²¹⁶ .
Hialuronato sódico	Compuesto natural de las matrices extracelulares corporales, principalmente en cartílago y líquido sinovial. Su principal vía de metabolización es hepática y su excreción renal ²¹⁷ .
Hidrogeno carbonato de sodio, hidrogeno carbonato sódico anhidro	Sales de carbonato utilizadas por sus propiedades neutralizantes de ácidos, tras administración oral dan lugar a la neutralización del ácido gástrico con producción de dióxido de carbono. El hidrogeno carbonato de sodio se disocia originando catión sodio, que se elimina del organismo mediante excreción renal y el anión bicarbonato contribuye a la reserva de bicarbonato del organismo. El hidrogeno carbonato de sodio no neutralizado puede ser potencialmente absorbido, pudiendo dar lugar a alcalosis metabólica ²¹⁸ .
Hidróxido de Sodio (E 524)	Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.
Hipromelosa/dióxido de titanio (E 171)/propilenglicol	El dióxido de titanio mayoritariamente se excreta con las heces. Existe una pequeña absorción y deposito en diferentes órganos ²¹⁹ .
Iodato potásico	Agente antifúngico utilizado como desinfectante en preparaciones tópicas ²²⁰ . El yodo se puede absorber vía tópica y distribuir a través del líquido extracelular, llegando a las células tiroideas como sustrato para las hormonas tiroideas, aunque una gran parte del yodo no hormonal se encuentra en otros tejidos (mama, ojos, mucosa gástrica, el cuello uterino y las glándulas salivales). La eliminación principal es urinaria ²²¹ .
Ion sodio	Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.
Lactato sódico	Sal de sodio del ácido láctico con propiedades de alcalinización y reposición de electrolitos. Se metaboliza a bicarbonato facilitando la eliminación del ion hidrógeno y el lactato de la corriente sanguínea conduciendo a un aumento del pH sanguíneo ²²² .
Lactosa, lactosa anhidra, lactosa hidratada, lactosa monohidrato	Disacárido de glucosa y galactosa, su hidrólisis por la lactasa intestinal dará lugar a sus monosacáridos (glucosa y galactosa) que sufrirán su metabolismo habitual.
Lanolina, cera de lana	Sustancia cerosa obtenida de la lana de oveja, que está formada principalmente por ésteres de ácidos grasos de colesterol, lanosterol y alcoholes grasos. Puede contener butilhidroxitolueno para evitar su oxidación. Se utiliza como emulsificante en preparaciones tópicas y oftálmicas. No se absorbe, pero si se mezcla con aceites vegetales o vaselina filante se obtienen cremas emolientes que penetran en la piel facilitando la absorción de principios activos ⁶³ .
Lanolina hidrogenada	Mezcla de alcoholes alifáticos de cadena larga y esteroides que se obtiene por hidrogenación de la

	lanolina anhidra, en el proceso, los ésteres y ácidos se reducen a sus correspondientes alcoholes ⁶³ .
Laurato de propilenglicol, metilglucosa dioleato de propilenglicol, monopalmitatoestearato de propilenglicol, octanoato decanoato de propilenglicol, propilenglicol dicaprilato-dicaprato, propilenglicol monoestearato, propilenglicol monocaprilato	Los ésteres de propilenglicol son hidrolizados en el tracto gastrointestinal por las esteras hepáticas que darán lugar al componente alcohol (propilenglicol) y al resto de ácido carboxílico o aldehído ¹⁵² .
Lauril éter sulfato sódico, lauril éter sulfosuccinato disódico, laurilmiristil sulfato sódico, laurilsarcosinato sódico, laurilsulfoacetato sódico, monolauril sulfosuccinato disódico, nonilfenol éter sulfato sódico	Agentes detergentes, generalmente sales de bases o ácidos alifáticos de cadena larga, que ejercen efectos limpiadores (disolventes del aceite) y antimicrobianos a través de una acción superficial que depende de las propiedades hidrófilas e hidrófobas. Se obtienen por sulfatación de ácidos grasos con óxido de etileno ⁶³ . Utilizado en preparaciones tópicas. Se consideran que no son tóxicos, aunque no hay estudios sobre su metabolismo, únicamente con lauriléter sulfato sódico ^{223,224} .
Lecitina de Soja	Parte de las lecitinas o fosfatidilcolinas de la dieta se hidrolizan mediante fosfolipasas en el medio gastrointestinal para liberar colina, que se absorbe rápidamente y aparece en el plasma predominantemente como colina libre (precursor de neurotransmisores, acetilcolina, que juega un papel importante en el metabolismo y transporte de lípidos y colesterol). Otra parte se absorbe como fosfatidilcolina o lisofosfatidilcolina. Esta última se podría reciclar a fosfatidilcolina o hidrolizar a glicerofosfocolina y ácidos grasos. Además de la pared intestinal, el órgano diana principal para la distribución y el metabolismo de las lecitinas es el hígado. Se excretaron pequeñas cantidades a través de la orina y las heces, lo que demuestra que las lecitinas administradas podrían sufrir un metabolismo similar a los fosfolípidos endógenos ²²⁵ .
Marrón chocolate HT (E 155)	Colorante azoico. El colorante o sus metabolitos (producidos por procesos de azo-reducción por las bacterias gastrointestinales) son eliminados mayoritariamente en heces y en menor medida en orina ²²⁶ .
Metoxipropanodiol	Excipiente que tras la administración oral se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, y es hidrolizado y excretado en orina como ácido (β -2-metoxifenoxi) láctico ²²⁷ .
Mica (Silicato de Potasio y Aluminio-Oxido de Titanio)	El dióxido de titanio mayoritariamente se excreta con las heces. Existe una pequeña absorción y depósito en diferentes órganos ²¹⁹ .
Mini cápsulas de menta	Se desconoce su metabolismo y composición.
Mono-di-triglicéridos de aceite de maíz	Triglicéridos derivados del aceite de maíz, siguen el metabolismo propio de las grasas.

Negro brillante BN (E 151)	Colorante azoico. Existe una pequeña absorción tras la administración oral, pero mayoritariamente se produce eliminación fecal inalterado o de metabolitos producidos por reacciones de azo-reducción en el intestino. También se encuentran algunos metabolitos en orina ²²⁸ .
Nitrato sódico	Sal de nitrato, el nitrato se absorbe al 100%. Se secreta en la saliva (20-25% de la dosis) y se convierte en nitrito por las bacterias de la boca. El nitrito se absorbe y se metaboliza de nuevo a nitrato. Pequeñas cantidades de nitrito se metabolizan a óxido nitroso y otras especies reactivas de oxígeno. La mayoría del nitrato es excretado en orina ²²⁹ .
Octoxinol 10	Alquilfenol etoxilado (etilenglicol octilfeniléter) cuyo número está relacionado con el número de moles de óxido de etileno utilizados en su síntesis, que se utiliza como surfactante en cosmética. Tras su administración oral se elimina mayoritariamente en heces, y un pequeño porcentaje en orina. No existe absorción dérmica ²³⁰ .
Oleato de poliglicerol (plurol oleico)	Tensioactivo compuesto de poliglicerol esterificado con ácido oleico utilizado en preparaciones orales para aumentar disponibilidad (cápsulas) o en formulaciones tópicas para favorecer la absorción del principio activo por sus propiedades emulsionantes, dispersantes, espesantes, solubilizantes, lubricantes o emolientes ²³¹ . Su metabolismo será semejante al de otros ésteres de glicerol.
Oleato de potasio/sodio, sodio oleato	Sal de ácido oleico utilizado como surfactante aniónico en detergentes ²³² . Si se produce absorción tendrá un metabolismo de ácidos grasos.
Olefina sulfonato sódico	Tensioactivo aniónico utilizado como detergente en champús ²³³ .
Opadry AMB Blanco 80W68912	Polímero basado en derivados del alcohol polivinílico que se utiliza como recubrimiento de comprimidos ²³⁴ .
Pirrolidona carboxilato sódico	Hidratante natural presente en la piel derivado del ácido glutámico que se utiliza en preparaciones tópicas por su efecto hidratante ²³³ .
Polacrilin potásico (polímero de metacrilato potásico), polímero poliacrilato sódico, polimetacrilato de glicerol, polimetacrilato potásico,	Sal de metacrilato. Tras la administración oral prácticamente no se absorbe y se elimina en heces ²³⁵ .
Polisorbato, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 61, polisorbato 80, polisorbato 80 origen vegetal	Los polisorbatos o Tweens, son una mezcla de ésteres parciales de sorbitol y sus mono y dianhídridos con ácidos grasos que se condensan con óxido de etileno, se obtienen por la reacción del sorbitol, ácidos grasos y óxido de etileno. Son surfactantes no iónicos hidrofílicos que se utilizan como emulgentes O/A en preparaciones tópicas, como solubilizantes de aceites esenciales o vitaminas liposolubles en formulaciones orales y como humectantes en formulaciones orales y

	parenterales ⁶³ . El enlace éster entre el polioxietileno y los ácidos grasos puede hidrolizarse en el tracto gastrointestinal y en sangre (importante en la administración IV). Los ácidos grasos liberados son absorbidos, metabolizados y excretados como el resto de ácidos grasos de la dieta. Por el contrario el resto sorbitán polioxietilenado se elimina principalmente por vía fecal y solo una pequeña cantidad se absorbe como tal y se elimina vía renal (<u>no se produce la escisión del enlace de polioxietileno y sorbitán ya que hay una similitud en la excreción en orina entre los compuestos marcados en la parte polioxietileno y la parte de sorbitán</u>) ⁸⁸ .
Potasio, hidróxido de potasio	Los iones potasio entran en los procesos homeostáticos normales.
Pre-mezcla lactosa/almidón	Mezcla de monosacáridos que sufrirán el metabolismo propio de lactosa y almidón (hidrólisis a sus monosacáridos por las enzimas intestinales)
Propionato sódico	Ácido graso de cadena corta, en el tracto gastrointestinal se disocia a sus cationes y al propionato. La principal vía metabólica del propionato absorbido es su activación a propionil-CoA y metabolismo adicional en el ciclo de Krebs ²³⁶ .
Estearato de glicerol y polioxietilenglicol, éter cetosteárico de polietilenglicol, palmito estearato de glicerol y polioxietileno, capro-caprilato de glicerol y polioxietileno	El polietilenglicol (PEG), o macrogol u óxido de polietileno o polioxietileno o PEG, se produce por etoxilación (reacción con óxido de etileno) del etilenglicol. Los macrogoles de alto peso molecular no sufren absorción en el tracto gastrointestinal, en cambio los de peso molecular más bajo muestran una leve absorción menor del 2% (que se elimina por vía urinaria). El etilenglicol o glicol (tóxico si se ingiere en grandes cantidades) no es un metabolito formado durante el metabolismo de los PEG ²³⁷ . El PEG al igual que otros alcoholes puede tener reacciones de esterificación dando lugar a mezclas de monoésteres y diésteres de ácido esteárico con macrogoles y glicoles libres. Se utilizan como emulgentes en formulaciones tópicas a una concentración de 0,5-10%. Su características hidrófilas o lipófilas depende del número de unidades de óxido de etileno (más hidrofílico cuanto más cantidad de unidades de óxido de etileno) ⁶³ . El enlace éster entre el polioxietileno y los ácidos grasos puede hidrolizarse en el tracto gastrointestinal y en sangre (importante en la administración IV). Los ácidos grasos liberados son absorbidos, metabolizados y excretados como el resto de ácidos grasos de la dieta.
Resina de formaldehído y melamina	Componente de adhesivo en formulaciones tópicas en tipo parche por sus propiedades adhesivas. En el tracto gastrointestinal la melamina se absorben rápidamente y se excretan sin metabolizar por la orina ²³⁸ , se desconoce su absorción transdérmica y el metabolismo de la resina formaldehído-melamina.
Riboflavina-5-fosfato sódico (E 101a)	Colorante natural hidrosoluble. La riboflavina-5-fosfato es rápidamente defosforilada en el tracto

	gastrointestinal y es absorbida por trasportadores específicos. En la mucosa gastrointestinal es otra vez fosforilada y es transportada al hígado, donde es defosforilada nuevamente, para su eliminación por orina ²³⁹ .
Aceite de ricino polioxietilenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado-polioxietileno, cremophor RH40, hidroxiestearato de macroglicerol, ricinoleato de macroglicerol, ricinoleato de glicerol y polietilenglicol, ricinoleato de glicerilo	El cremophor RH40 es aceite de ricino hidrogenado PEG-40 o aceite de castor hidrogenado polioxietileno-40 o macroglicerol hidroxiestearato. Se obtiene por reacción de 40-45 moles de óxido de etileno por cada mol de aceite de castor hidrogenado. Su componente mayoritario es el PEG hidroxiestearato de glicerol que junto con los poliglicolésteres de glicerol y ácidos grasos forman la parte hidrofóbica de la molécula (83%). La parte hidrofílica son PEGs y etoxilato de glicerol (17%). Tiene propiedades solubilizantes no-iónicas por lo que se utiliza con principios activos hidrofóbicos, vitaminas liposolubles (A, D, K...), y aceites esenciales, en solución acuosa e hidroalcohólica. También se utiliza para vía oral y tópica ya que es un agente emulgente O/W para ácidos grasos y alcoholes grasos y por no poseer propiedades tóxicas ni irritantes ⁶³ .
Rojo Allura AC (E 129)	Colorante azoico que se excreta mayoritariamente inalterado por heces. En el tracto gastrointestinal se generan varios metabolitos (por azo-reducción) que se eliminan a su vez en heces y orina ²⁴⁰ .
Rojo carmín (cochinilla), colorante rojo cochinilla (E 120)	Colorante natural hidrosoluble. No se dispone de estudios sobre la absorción, distribución, metabolismo o excreción de extracto de cochinilla, ácido carmínico o carmines. Sin embargo, debido a las propiedades de ionización del ácido carmínico como la evidencia indirecta de estudios toxicológicos sugieren que estos compuestos pueden ser absorbidos en cierta medida (debido a la acumulación de color en los tejidos y la coloración roja de la orina en ratas tratadas con amonio carmín) ²⁴¹ .
Rojo Ponceau 3R, rojo Ponceau 4R, laca rojo Ponceau 4R (E 124)	Colorante azoico. Prácticamente no se absorbe en el tracto gastrointestinal. La mayor parte de sus productos eliminados en heces son metabolitos derivados de reacciones de azo-reducción en el tracto gastrointestinal. Algunos de estos metabolitos también se encuentran en orina ²⁴² .
Sacarina sódica, sacarina sódica anhidra, sacarina sódica dihidrato, sacarinato sódico	Edulcorante químico derivado benzotiazol. Para su absorción se ioniza en el pH Ácido del estómago. Prácticamente no es metabolizada por el cuerpo humano y se elimina inalterado en orina y heces ³² .
Sal monosódica 1,2 dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina	Glicerofosfolípido en el que un glicerol es sustituido por un resto fosforilserina. La fosfatidilserina o 1,2-diacil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina se distribuye ampliamente entre animales, plantas y microorganismos ²⁴³ . Podría sufrir un metabolismo similar a los fosfolípidos endógenos.
Sequion (sal sódica de DTPMP)	Excipiente utilizado en preparaciones tópicas por sus características como detergente ²⁴⁴ .
Sodio	Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.

Sorbato potásico	Sal del ácido sórbico. El ácido sórbico se absorbe y se excreta principalmente como dióxido de carbono expirado. El sorbato de potasio podría disociarse en sus componentes (potasio e iones de sorbato) en el intestino delgado. Por tanto, el sorbato de potasio debe estar biodisponible y absorberse de la misma manera que con el ácido sórbico. El ácido sórbico, como ácido carboxílico alifático, es utilizado por organismos animales de manera similar a los ácidos grasos. Los iones potasio entran en los procesos homeostáticos normales ¹⁵⁵ .
Succinato disódico hexahidrato	Sal del ácido succínico (ácido dicarboxílico) que es un intermediario del ciclo de Krebs ²⁴⁵ .
Sulfato aluminio potasio	Sales de aluminio cuya biodisponibilidad por vía oral es baja debido a la formación de sales insolubles, hidróxido de aluminio, en el pH gastrointestinal. Parte del aluminio absorbido se deposita en huesos o se elimina en orina ²⁴⁶ .
Sulfato de colesteril sódico	Excipiente utilizado en formulaciones de anfotericina B coloidal formando complejos de anfotericina B y sulfato de colesterol ¹⁹⁹ . El colesterol-sulfato forma parte de las membranas celulares.
Sulfato potásico/sódico, sulfato sódico anhidro	Los iones entran en los procesos homeostáticos normales.
Sulfosalicilato disódico	Excipiente utilizado en formulaciones de uso diagnóstico para perfusión miocárdica para diagnóstico y localización de isquemia y/o infarto miocárdicos y caracterización de malignidad de lesiones sospechosas de mama ²⁴⁷ . El ácido salicílico sufre conjugación con glicina y ácido glucurónico, el ácido salicílico y sus metabolitos se eliminan, fundamentalmente, por vía renal ²¹² .
Tartracina (E-102)	Colorante azoico que se absorbe en un pequeño porcentaje que se elimina inalterado en orina. Mayoritariamente se produce metabolismo por la microflora gastrointestinal a ácido sulfanílico y aminopirazolona (que luego se puede escindir en ácido sulfanílico y fragmentos de ácido α -amino- β -cetobutírico; este último se descompone a través del metabolismo intermedio con liberación de dióxido de carbono). Estos compuestos se eliminan por orina ²⁴⁸ .
Timersal o tiomersal	Antiséptico mercurial (etilmercuriotiosalicilato) bacteriostático y fungicida, que se utiliza en soluciones tópicas u oftálmicas como antiséptico o como conservante. También se utiliza como conservante en vacunas. Es metabolizado a etilmercurio y tiosalicilato, se han identificado compuestos de etilmercurio con glutathione ²⁴⁹ .
Tintura de benjuí	Resina extraída de la corteza de varias especies de árboles del género <i>Styrax</i> , contiene ácido benzoico ²⁵⁰ .
Tiosulfato sódico, tiosulfato sódico pentahidratado	Sal inorgánica de sodio y sulfato. Se absorbe en pequeña cantidad en el intestino, la parte absorbida se distribuye por los tejidos. El tiosulfato es sustrato de la rodanasa mediando en la conversión del cianuro en tiocianato, menos tóxico, que se excreta en orina ²⁵¹ .

Triacetina	Triglicérido usado como agente antifúngico.
Xilitol	Monosacárido donde la porción absorbida (50%) se deshidrogena en hígado por la iditol-deshidrogenasa dando lugar a xilulosa, que es fosforilada por la xiluloquinasa a xilulosa-5-fosfato, intermediario de la vía de las pentosas fosfato, para ser convertido en glucosa ³² .
Yoduro potásico/sódico	Utilizado como excipiente en preparaciones tópicas desinfectantes. El yodo se puede absorber vía tópica y distribuir a través del líquido extracelular, llegando a las células tiroideas como sustrato para las hormonas tiroideas, aunque una gran parte del yodo no hormonal se encuentra en otros tejidos (mama, ojos, mucosa gástrica, el cuello uterino y las glándulas salivales). La eliminación principal es urinaria ²²¹ .

ANEXO VII. FOLLETO INFORMATIVO SOBRE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

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

1. ¿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).


2. 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.

3. 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.

4. 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.oihf.com/>
asociacionihf@gmail.com



Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

Excipientes PERMITIDOS en pacientes con IHF:

Acesulfamo, alitamo, aspartamo
Ciclamato
Eritritol
Glucosa, dextrinomaltoza (azúcar de maíz)
Jarabe de glucosa* (sirope de maíz)
Glucósidos de esteviol
Neohesperidina-dihidrochalcona
Sacarina
Sucralosa**
Taumatina
Xilitol (azúcar de abedul)

*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%)

Excipientes CONTRAINDICADOS* en pacientes con IHF:

Azúcar de coco
Azúcar invertido
Fructosa
Jarabe de maíz alto en fructosa
Sacarosa** oral
Sirope de ágave
Sirope de arce
Sorbitol o jarabe de sorbitol
Sucromalt
Tagatosa

*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.

- 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), ésteres de sorbitol (Span) o ésteres de sacarosa: Son ésteres 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.

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:**

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 .	Contraindicado 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.

¹Los datos de absorción están basados en datos de insulinemia 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.

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 labelling 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).

ANEXO VIII. FOLLETO INFORMATIVO PARA RESTAURANTES

INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF) O FRUCTOSEMIA HEREDITARIA

1. **¿Qué es la IHF?** Estos pacientes no pueden tomar fructosa ya que no les funciona el mecanismo para degradarla en el organismo, acumulándose como producto tóxico (sobre todo en el hígado).

2. Síntomas:

- Si ingiere una gran cantidad de fructosa se produce una intoxicación aguda: dolor abdominal, vómitos, somnolencia, shock, alteración hepática y renal grave e hipoglucemia, que pueden llevarle al coma e incluso la muerte.

- Si se ingieren pequeñas cantidades de fructosa se produce una intoxicación crónica: dificultades en la alimentación, vómitos, alteraciones hepáticas y retraso en el crecimiento.

3. **¿Hay otros tipos de intolerancia a la fructosa?** Si, existe otra intolerancia a la fructosa menos grave parecida a la intolerancia a la lactosa. Estos pacientes si consumen fructosa tienen diarreas y gases. Además la dieta es diferente y ellos pueden tolerar cosas que los pacientes con IHF no pueden tomar.

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



4. ¿Qué es la fructosa y donde se encuentra?

La **fructosa** es un tipo de azúcar que se encuentra de manera natural en alimentos como la **miel**, **frutas** y **muchas verduras** (tomate, cebolla, calabaza, zanahoria, pimientos, etc.).

La lista de verduras permitidas o contraindicadas puede variar entre pacientes dependiendo de la edad y la tolerancia. Siempre hay que **preguntar que puede o no puede tomar**.

Tampoco están permitidos otros edulcorantes como la **sacarosa** o **azúcar común**. Otra fuente de fructosa es el **sorbitol**, que es usado como edulcorante en productos dietéticos.

Además de como edulcorante, la fructosa, sacarosa y el sorbitol se utilizan en multitud de alimentos como **conservantes**. Por tanto se debe evitar no solo lo que se considera "dulce", como las mermeladas o los productos caramelizados, también otros productos salados que contengan dichos azúcares añadidos: salsas y aderezos (tomate frito, Ketchup, mayonesa comercial, salsa de soja, etc.), sopas de sobre, pastillas de caldos, verduras en lata (por ejemplo algunos espárragos), embutidos, patés, masas, hojaldre, galletas saladas, panes, pan de molde, etc. Siempre en estos casos se deberá **comprobar en la etiqueta la composición** de los mismos.

Además a la hora de preparar muchos platos, de manera tradicional se suele añadir una cucharada de azúcar para disminuir la acidez o para mejorar el sabor.

5. ¿Productos dietéticos "sin azúcar" o productos light?

Muchos de estos productos, a pesar de no tener azúcar, tienen otro tipo de edulcorantes que tampoco son tolerados en pacientes con IHF.

Edulcorantes PERMITIDOS en pacientes con IHF:

Acesulfamo
Alitamo
Aspartamo
Ciclamato
Eritritol
Glucosa, dextrinomaltoza (azúcar de maíz)
Jarabe de glucosa* (sirope de maíz)
Glucósidos de esteviol
Neohesperidina-dihidrochalcona
Sacarina
Sucralosa*
Taumatina
Xilitol (azúcar de abedul)

*Precaución: puede contener fructosa o sacarosa en pequeña cantidad.

Edulcorantes CONTRAINDICADOS en pacientes con IHF:

Azúcar de coco
Azúcar invertido
Fructosa
Inulina
Isomaltitol
Jarabe de maíz alto en fructosa
Lactitol
Manitol
Maltitol
Sacarosa
Sirope de ágave
Sirope de arce
Sorbitol o jarabe de sorbitol
Sucromalt
Tagatosa

Recomendaciones para los establecimientos:

Disponer de información de **TODOS** los ingredientes que se añaden a cada plato.

Evitar la contaminación cruzada, evitando usar sartenes o utensilios que han sido utilizados para cocinar productos con fructosa.

Es imprescindible conocer detalladamente los ingredientes de los platos y la composición de los alimentos manufacturados, en muchas ocasiones se dejan de comer platos permitidos o se comen platos con alguna fuente de fructosa (que el afectado o el camarero desconocen).

Es mucho más sencillo que el afectado conozca como están hechos o que contienen los platos, que preguntarle que puede y no puede comer, ya que es una lista larga y complicada.

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



Bibliografía:

- Edulcorantes en pacientes con IHF. Acta Pediatr Esp. 2014;72:15-23
- 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).

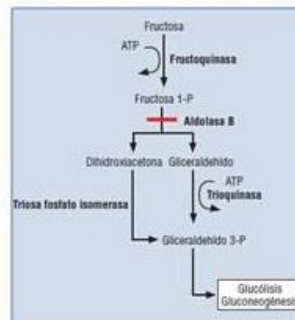
ANEXO IX. POSTER INFORMATIVO: PABELLÓN OPORTUNIDADES 62º CONGRESO DE LA SEFH (MADRID. OCTUBRE 2017)

INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA (IHF)

Enfermedad autosómica recesiva por déficit de la actividad de la Aldolasa B, enzima encargada de metabolizar la fructosa en hígado principalmente.

ENFERMEDAD RARA O DE BAJA PREVALENCIA: 1-9/100.000

- **Intoxicación aguda** (ingesta de gran cantidad de fructosa: 4-6 g/kg/día): dolor abdominal, vómitos, somnolencia, shock, disfunción hepática grave y disfunción renal, con o sin hipoglucemia.
- **Intoxicación crónica** (ingesta prolongada de menor cantidad de fructosa: \leq 1-2 g/kg/día): dificultades en la alimentación, vómitos recurrentes, hepatomegalia, edema y/o ascitis y fallo de medro.



Excipientes PERMITIDOS en pacientes con IHF:
Acesulfamo
Alitamo
Aspartamo
Ciclamato
Eritritol
Glucosa, dextrinomaltoza
Jarabe de glucosa*
Glucósidos de esteviol
Neohesperidina-dihidroxialcona
Sacarina
Sucralosa**
Taumatina
Xilitol

*Precaución: puede contener fructosa
** Precaución puede contener pequeñas cantidades de sacarosa. Se obtiene a partir de la sacarosa (pureza \geq 98%)

Excipientes CONTRAINDICADOS en pacientes con IHF:
Azúcar invertido
Fructosa
Jarabe de maíz alto en fructosa
Sacarosa oral*
Sorbitol o jarabe de sorbitol
Sucromalt
Tagatosa

* 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.

ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN (liberan cantidades variables de fructosa/sorbitol). Valorar riesgo/beneficio individualmente. Evitarlos siempre que haya alternativas:		
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).	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 .	Contraindicado 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 a administrar y las dudas sobre su metabolismo.

¹Los datos de absorción están basados en datos de insulinemia 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.

- Excipientes controvertidos:
- **Aromas y saborizantes:** pueden contener azúcares. Si contienen excipientes de "declaración obligatoria" (fructosa, sacarosa, azúcar invertido, sorbitol, maltitol, lactitol o isomaltitol) deberían indicarlo.
- **Polisorbatos o Tween 80:** ésteres de sorbitol (pueden liberar algo de sorbitol). Se han descrito casos de síntomas típicos de intoxicación en pacientes con IHF. Usar con precaución.
- **Polidextrosa:** polisacáridos de glucosa y pequeñas cantidades de sorbitol (10%). Usar con precaución.

- La IHF no dispone de tratamiento farmacológico, pero estos pacientes pueden consumir medicamentos como el resto de la población.
- Existe controversia en la tolerancia de algunos **excipientes**, debido a que la cantidad de fructosa o sorbitol que generan no es homogénea.
- Las **asociaciones de pacientes** tienen necesidad de asesoramiento por profesionales independientes, con formación acreditada y sin conflictos de intereses. El **farmacéutico** debe participar activamente, cooperando otros profesionales sanitarios, para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

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 Pediatr (Barc). 2017

Elsa Izquierdo García
elsa.izquierdo@salud.madrid.org
 Telf: 911918404
 Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)

Asociación de afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF)
asociacionihf@gmail.com
<https://asociacionihf.wordpress.com/>



Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Unión Europea. Decisión nº 1295/1999/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 1999, por la que se aprueba un programa de acción comunitaria sobre las enfermedades poco comunes en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública (1999-2003). Diario Oficial de la Unión Europea, N° 155, (22/06/1999).
2. Unión Europea. Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras. Diario Oficial de la Unión Europea, N° 151, (3/7/2009).
3. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. An Sist Sanit Navar. 2008;31:9-20.
4. Unión Europea. Informe de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo, al Comité Económico y Social Europeo y al Comité de las Regiones: Informe de ejecución de la Comunicación de la Comisión «Las enfermedades raras: un reto para Europa» [COM(2008) 679 final] y de la Recomendación del Consejo de 8 de junio de 2009 relativa a una acción en el ámbito de las enfermedades raras (2009/C 151/02). [Internet] Comisión Europea [Consultado: 09/04/2018] Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014DC0548&from=es>.
5. Unión Europea. Reglamento (CE) N° 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos. Diario Oficial de la Unión Europea, N° L 018, (22/01/2000).
6. Gallego Lago V. Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos. Barcelona: Ediciones Mayo, S.A.; 2003.
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009 [Consultado 14/04/2018]. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/enfermedadesRaras.pdf>.
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Centro de Publicaciones; 2014 [Consultado 14/04/2018]. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_Enfermedades_Raras_SNS_2014.pdf.
9. Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Por un modelo sanitario para la atención a las personas con Enfermedades Raras en las Comunidades Autónomas. Estudio ENSERio2. Madrid: Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER); 2013.
10. España. Real Decreto 1302/2006, de 10 de noviembre, por el que se establecen las bases del procedimiento para la designación y acreditación de los centros, servicios y unidades de referencia del Sistema Nacional de Salud. Boletín Oficial del Estado, N° 270, (11/11/2006).

11. Schieppati A, Henter J-I, Daina E, Aperia A. Why rare diseases are an important medical and social issue. *Lancet*. 2008;371:2039-41.
12. Luengo Gómez S, Aranda Jaquotot M, Fuente Sánchez M. Enfermedades raras: Situación y demandas sociosanitarias. Madrid: Instituto de Migraciones y Servicios Sociales; 2001.
13. Faurisson F, Kole A. The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe [Internet]. París: Eurordis; 2009 [citado 18 de diciembre de 2017]. Disponible en: https://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FULLBOOKr.pdf
14. Gaité L, Cantero P, González Lamuño D, García Fuentes M. Necesidades de los pacientes pediátricos con enfermedades raras y de sus familias en Cantabria. Santander: Real Patronato sobre Discapacidad; 2005.
15. Avellaneda Fernández A, Layola M, Izquierdo Martínez M, Guilera M, Badia Llach X, Ramón JR. Impacto sociosanitario en pacientes con enfermedades raras (estudio ERES). *Med Clínica*. 2007;129:646-51.
16. 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.
17. Nagore C, Lacalle E, Arteché L. El farmacéutico en el contexto de las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:127-143.
18. España. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. *Boletín Oficial del Estado*, N° 174, (20/07/2009).
19. Documento de consenso: Foro de Atención Farmacéutica [Internet]. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008 [citado 20 de abril de 2018]. Disponible en: http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/804/foro_at_farma.pdf
20. Izquierdo García E, Gastalver Martín C, García Muñoz C, Gallego Lago V. Farmacoterapia en Enfermedades Raras. En: Valverde Molina E, editor. *Farmacia pediátrica hospitalaria*. Madrid: Elsevier Doyma; 2011. p. 597-620.
21. Chambers RA, Pratt RT. Idiosyncrasy to fructose. *Lancet*. 1956;271:340.
22. Odièvre M, Gentil C, Gautier M, Alagille D. Hereditary fructose intolerance in childhood: Diagnosis, management, and course in 55 patients. *Am J Dis Child*. 1978;132:605-8.
23. Baerlocher K, Gitzelmann R, Steinmann B, Gitzelmann-Cumarasamy N. Hereditary fructose intolerance in early childhood: a major diagnostic challenge. Survey of 20 symptomatic cases. *Helv Paediatr Acta*. 1978;33:465-87.
24. Heine W, Schill H, Tessmann D, Kupatz H. [Fatal liver dystrophy in 3 siblings with hereditary fructose intolerance after long-lasting infusion with sorbitol solutions]. *Dtsch Gesundheitswesen*. 1969;24:2325-9.

25. Schulte MJ, Lenz W. Fatal sorbitol infusion in patient with fructose-sorbitol intolerance. *Lancet*. 1977;2:188.
26. Collins J. Metabolic disease. Time for fructose solutions to go. *Lancet*. 1993;341:600.
27. Cox TM. Therapeutic use of fructose: professional freedom, «pharmacovigilance» and Europe. *QJM*. 1995;88:225-7.
28. 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.
29. Hers HG, Joassin G. Anomalie de l'aldolase hépatique dans l'intolérance au fructose. *Enzymol Biol Clin (Basel)*. 1961;1:4-14.
30. Cross NC, Tolan DR, Cox TM. Catalytic deficiency of human aldolase B in hereditary fructose intolerance caused by a common missense mutation. *Cell*. 1988;53:881-5.
31. 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. Majadahonda: Ergon; 2010. p. 411-22.
32. 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.
33. GRAS Notice 8-2-10: D-tagatose. [Internet]. Food and Drug Administration (FDA); 2010 [citado 25 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
34. Bär Albert. D-Tagatose: Dossier prepared and submitted of behalf of Arla Food Ingredients amba, Viby, Denmark for evaluation pursuant to EU Novel Foods Regulation (EC) 258/97 by the UK Advisory Commite on Novel Foods and Processes [Internet]. Bioresco (Food Scientific and Regularatory Service); 2004 [citado 25 de noviembre de 2017]. Disponible en: https://acnfp.food.gov.uk/sites/default/files/mnt/drupal_data/sources/files/multimedia/pdfs/tagatoseapplicationdossier.pdf
35. Espinosa I, Fogelfeld L. Tagatose: from a sweetener to a new diabetic medication? *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:285-94.
36. Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet*. 1998;35:353.
37. Bouteldja N, Timson DJ. The biochemical basis of hereditary fructose intolerance. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33:105-12.
38. Pronicka E, Adamowicz M, Kowalik A, Płoski R, Radomyska B, Rogaszewska M, et al. Elevated carbohydrate-deficient transferrin (CDT) and its normalization on dietary treatment as a useful biochemical test for hereditary fructose intolerance and galactosemia. *Pediatr Res*. 2007;62:101-5.
39. Saborido Fiaño R, Curros Novo C, Rodrigo Sáez EV, Regueiro García A, Couce Pico ML, Puente Puig M. Lactante con vómitos, hipertransaminasemia y fiebre: un diagnóstico insospechado. *An Pediatría*. 2014;80:44-5.

40. Moraitou M, Dimitriou E, Mavridou I, Michelakakis H, Georgouli H, Ploski R, et al. Transferrin isoelectric focusing and plasma lysosomal enzyme activities in the diagnosis and follow-up of hereditary fructose intolerance. *Clin Chim Acta*. 2012;413:1714-5.
41. Labrune P, Chatelon S, Huguet P, Odievre M. Unusual cerebral manifestations in hereditary fructose intolerance. *Arch Neurol*. 1990;47:1243-4.
42. Yasawy MI, Folsch UR, Schmidt WE, Schwend M. Adult hereditary fructose intolerance. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2412-3.
43. Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samper B, García-Ripoll I, Felú JE. Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J Med Genet*. 2002;39:e56.
44. Ruiz Pons M, Sánchez-Valverde Visus F, Dalmau Serra J, Gómez López L. Errores innatos del metabolismo de los carbohidratos. EIM del metabolismo de la Fructosa. En: Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 2.ª ed. Madrid: Drug Farma, S.L.; 2007. p. 70-85.
45. Unión Europea. Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de abril de 2014 sobre los ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, y por el que se deroga la Directiva 2001/20/CE. *Diario Oficial de la Unión Europea*, N° 158, (27/05/2014).
46. Orphanet. Informes periódicos N° 1: Prevalencia de las enfermedades raras. Datos bibliográficos. [Internet]. [citado 4 de mayo de 2018]. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_orden_alfabetico.pdf
47. Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Annex to the European Commission guideline. EMA/CHMP/302620/2017 [Internet]. [citado 19 de marzo de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001646.jsp&mid=WC0b01ac05808c01f6
48. 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: 1/12/2018] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf.
49. Gil-Campos M, San José González MA, Díaz Martín JJ, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Uso de azúcares y edulcorantes en la alimentación del niño. Recomendaciones del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2015;83:353.e1-7.
50. Unión Europea. Reglamento Delegado (UE) 2016/127 de la Comisión, de 25 de septiembre de 2015, que complementa el Reglamento (UE) N° 609/2013 del Parlamento Europeo y del Consejo en lo que respecta a los requisitos específicos de composición e información aplicables a los preparados para lactantes y preparados de continuación, así como a los requisitos de información sobre los alimentos destinados a los lactantes y niños de corta edad. *Diario Oficial de la Unión Europea*, N° 25, (02/02/2016).

51. Li H, Byers HM, Diaz-Kuan A, Vos MB, Hall PL, Tortorelli S, et al. Acute liver failure in neonates with undiagnosed hereditary fructose intolerance due to exposure from widely available infant formulas. *Mol Genet Metab.* 2018;123:428-32.
52. Overview of comments received on the draft «Information in the package leaflet for fructose and sorbitol» (EMA/CHMP/460886/2014) EMA/CHMP/581887/2016, Octubre 2017. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
53. European Medicines Agency. Information for the package leaflet regarding fructose and sorbitol used as excipients in medicinal products for human use. EMA/CHMP/460886/2014. [Internet]. 2014 [citado 22 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
54. Sede Electrónica del Ministerio de Interior: Registro Nacional de Asociaciones. [Internet]. 2018. Disponible en: <https://sede.mir.gob.es/nfrontal/webasocia2.html>
55. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. La versión española del EuroQol: descripción y aplicaciones. *Med Clin (Barc).* 1999;112 Suppl 1:79-85.
56. Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria.* 2001;28:425-30.
57. Gusi N, Badía X, Herdman M, Olivares PR. Traducción y adaptación cultural de la versión española del cuestionario EQ-5D-Y en niños y adolescentes. *Aten Primaria.* 2009;41:19-23.
58. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras de población. Banco de series temporales. [Internet]. [citado 12 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.ine.es/consul/serie.do?d=true&s=CP335&c=2&nult=15>
59. Casas Anguita J, Repullo Labrador J, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (II). *Aten Primaria.* 2003;31:592-600.
60. 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: 22/09/2018]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2011/informesMonograficos/CVRS_adultos_EQ_5D_5L.pdf.
61. 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.
62. Servicio de ayuda WordPress.com: Estadísticas [Internet]. [citado 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://es.support.wordpress.com/es-stats/>

63. Castaño García MT, Ruiz Rubio L, Vidal Aliça JL. Monografías farmacéuticas. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Alicante. 1ª Ed. (Reedición). Alicante: Gráficas Olmedilla; 2002.
64. España. Real Decreto 1465/2009, de 18 de septiembre, por el que se establecen las normas de identidad y pureza de los colorantes utilizados en los productos alimenticios. Boletín Oficial del Estado, N° 243, (08/10/2009).
65. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Food Additives Series N° 48 [Internet]. 2002 [citado 29 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je01.htm>
66. Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. Crit Rev Toxicol. 2014;44:244-69.
67. JECFA: Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2008. 68th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. WHO Technical Report Series 947, 32–37 [Internet]. [citado 29 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v59je01.pdf>
68. Unión Europea. Directiva 2001/111/CE del Consejo, de 20 de diciembre de 2001, relativa a determinados azúcares destinados a la alimentación humana. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, N° 10, (12-1-2002).
69. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Toxicological evaluation of certain food additives: Polydextroses. WHO Food Additives Series N° 16. [Internet]. 1981 [citado 30 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v16je18.htm>
70. Gropper SS, Smith JL. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 6.ª ed. Belmont: Cengage Learning; 2012.
71. Canfora EE, Blaak EE. The role of polydextrose in body weight control and glucose regulation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2015;18:395-400.
72. Yoshioka M, Shimomura Y, Suzuki M. Dietary polydextrose affects the large intestine in rats. J Nutr. 1994;124:539-47.
73. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to polydextrose and changes in bowel function (ID 784), changes in short chain fatty acid (SCFA) production and/or pH in the gastro-intestinal tract (ID 784), decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 785) and reduction of gastro-intestinal discomfort (ID 784) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(6):2256.
74. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to acacia gum (gum Arabic) and decreasing potentially pathogenic gastro-intestinal

- microorganisms (ID 758), changes in short chain fatty acid (SCFA) production and pH in the gastro-intestinal tract (ID 759), changes in bowel function (ID 759), reduction of gastrointestinal discomfort (ID 759), maintenance of faecal nitrogen content and/or normal blood urea concentrations (ID 840, 1975), and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 841) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(4):2022.
75. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Frutos MJ, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of tragacanth (E 413) as a food additive. EFSA Journal. 2017;15(6):4789.
 76. Llopis Clavijo MJ, Baixauli Comes V. Formulario básico de medicamentos magistrales [Internet]. 3.^a ed. Valencia: Distribuciones el Cid; 2009 [citado 15 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.libreriaproteo.com/libro/ver/id/465043/titulo/formulario-basico-de-medicamentos-magistrales.html>
 77. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to guar gum and maintenance of normal blood glucose concentrations (ID 794), increase in satiety (ID 795) and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 808) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. EFSA Journal. 2010; 8(2):1464.
 78. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to xanthan gum and changes in bowel function (ID 837) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. EFSA Journal. 2011;9(6):2272.
 79. Unión Europea. Reglamento (UE) N° 1130/2011 de la Comisión de 11 de noviembre de 2011 por el que se modifica el Reglamento (CE) N° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, sobre aditivos alimentarios, para establecer una lista de aditivos alimentarios de la Unión autorizados para ser empleados en aditivos alimentarios, enzimas alimentarias, aromas alimentarios y nutrientes. Diario Oficial de la Unión Europea, N° 295, (12/11/2011).
 80. Myers DV, Howell JC. Characterization and specifications of caramel colours: an overview. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 1992;30:359-63.
 81. Ratsimba V, García Fernández JM, Defaye J, Nigay H, Voilley A. Qualitative and quantitative evaluation of mono- and disaccharides in D-fructose, D-glucose and sucrose caramels by gas-liquid chromatography-mass spectrometry. Di-D-fructose dianhydrides as tracers of caramel authenticity. J Chromatogr A. 1999;844:283-93.
 82. Sengar G, Sharma HK. Food caramels: a review. J Food Sci Technol. 2014;51:1686-96.
 83. Licht BH, Shaw K, Smith C, Mendoza M, Orr J, Myers DV. Characterization of Caramel Colour IV. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. 1992;30:365-73.
 84. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Refined exposure assessment for caramel colours (E 150a, c, d). EFSA Journal. 2012;10(12):3030.

85. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the reevaluation of caramel colours (E 150a,b,c,d) as food additives. *EFSA Journal*. 2011;9(3):2004 [Internet]. [citado 16 de junio de 2016]. Disponible en: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/2004.pdf
86. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Fifteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [WHO techn. Report Series, 1972, N° 488; FAO Nutrition Meetings Report Series, 1972, N° 50] [Internet]. [citado 21 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v001je19.htm>
87. European Food Safety Authority (EFSA) EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of sucrose esters of fatty acids prepared from vinyl esters of fatty acids and on the extension of use of sucrose esters of fatty acids in flavourings on request from the European Commission. *EFSA Journal* 2010;8(3):1512.
88. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of polyoxyethylene sorbitan monolaurate (E 432), polyoxyethylene sorbitan monooleate (E 433), polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (E 434), polyoxyethylene sorbitan monostearate (E 435) and polyoxyethylene sorbita: Re-evaluation of polyoxyethylene sorbitans (E 432-E 436) as food additives. *EFSA Journal*. 2015;13(7):4152.
89. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Toxicological evaluation of some food additives. N° 547 Sorbitan monoesters of palmitic/stearic/oleic/lauric acids/triesters/stearic acid. WHO Food Additive Series N° 17. [Internet]. 1982 [citado 13 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v17je27.htm>
90. Clapé Laffita O, Alfonso Castillo A. Caracterización fármaco-toxicológica de la planta medicinal *Sambucus nigra* subsp. *canadensis* (L). R. Bolli. *Rev Cuba Farm*. 2011;45:586-96.
91. Thomas AL, Byers PL, Gu S, Avery JD, Kaps M, Datta A, et al. Occurrence of Polyphenols, Organic Acids, and Sugars among Diverse Elderberry Genotypes Grown in Three Missouri (USA) Locations. *Acta Hort*. 2015;1061:147-54.
92. Nasrallah SM, Iber FL. Mannitol absorption and metabolism in man. *Am J Med Sci*. 1969;258:80-8.
93. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Mannitol [Internet]. [citado 5 de julio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
94. Livesey G. Health potential of polyols as sugar replacers, with emphasis on low glycaemic properties. *Nutr Res Rev*. 2003;16:163-91.
95. Gaité L, García Fuentes M, González Lamuño D, Álvarez JL. Necesidades en las enfermedades raras durante la edad pediátrica. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31:165-75.

96. Bedgood R, Sadurski R, Schade RR. The use of the internet in data assimilation in rare diseases. *Dig Dis Sci.* 2007;52:307-12.
97. Davies W. Insights into rare diseases from social media surveys. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:151.
98. 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.
99. Santer R, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, et al. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat.* 2005;25:594.
100. James CL, Rellos P, Ali M, Heeley AF, Cox TM. Neonatal screening for hereditary fructose intolerance: frequency of the most common mutant aldolase B allele (A149P) in the British population. *J Med Genet.* 1996;33:837-41.
101. Gruchota J, Pronicka E, Korniszewski L, Stolarski B, Pollak A, Rogaszewska M, et al. Aldolase B mutations and prevalence of hereditary fructose intolerance in a Polish population. *Mol Genet Metab.* 2006;87:376-8.
102. Riveros MJ, Parada A, Pettinelli P. Consumo de fructosa y sus implicaciones para la salud: malabsorción de fructosa e hígado graso no alcohólico. *Nutr Hosp.* 2014;29:491-9.
103. España. Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*, N° 222, (16/09/2006).
104. España. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. *Boletín Oficial del Estado*, N° 269, (06/11/2014).
105. Martínez Fdez IM, Beltrán Calvo C. Mapa de análisis genéticos que se realizan en España en el marco del Sistema Nacional de Salud. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA); 2013.
106. 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;
107. Quintana E, Sturiale L, Montero R, Andrade F, Fernandez C, Couce ML, et al. Secondary disorders of glycosylation in inborn errors of fructose metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32 Suppl 1:S273-278.
108. 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 Pediatría.* 2018;88:69-74.
109. Pérez-Carreras M, Ibarrola de Andrés C, Muñoz Codoceo C, López Martínez C, Martín Algíbez A. Esteatohepatitis no alcohólica y adenomatosis hepática: ¿asociación casual o causal? *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2018;110:204-6.

110. García López JL, del Llano Señarís JE, del Diego Salas J, Recalde Manrique JM. Aportación de los «Real World Data (RWD)» a la mejora de la práctica clínica y del consumo de recursos de los pacientes. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2014.
111. Pacurar D, Lesanu G, Dijmarescu I, Tincu IF, Gherghiceanu M, Oraseanu D. Genetic disorder in carbohydrates metabolism: hereditary fructose intolerance associated with celiac disease. *Rom J Morphol Embryol.* 2017;58:1109–1113.
112. 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.
113. Maitre A, Maw A, Ramaswami U, Morley SL. Relapsing Acute Axonal Neuropathy in Hereditary Fructose Intolerance. *Pediatr Neurol.* 2016;64:92-3.
114. 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 [citado 21 de diciembre de 2018]. Disponible en: http://www.imserso.es/imserso_01/documentacion/estadisticas/bd_estatal_pcd/index.htm
115. 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.
116. Jovell AJ, Navarro Rubio MD, Fernández Maldonado L, Blancafort S. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Aten Primaria.* 2006;38:234–237.
117. 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.
118. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:328-49.
119. Unión Europea. Reglamento (UE) N° 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° 1924/2006 y (CE) N° 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° 608/2004 de la Comisión. *Diario Oficial de la Unión Europea*, N° 304, (22/11/2011).
120. Unión Europea. Reglamento (CE) N° 1924/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, relativo a las declaraciones nutricionales y de propiedades saludables en los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, N° 404, (30/12/2006).

121. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). Plan de colaboración para la mejora de la composición de los alimentos y bebidas y otras medidas 2017-2020. [Internet]. 2018 [citado 20 de septiembre de 2018]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/PLAN_COLABORACION_2020.pdf
122. Defensor del pueblo. La situación de las personas con enfermedad celíaca en España. [Internet]. Madrid: Defensor del pueblo; 2017 [citado 16 de abril de 2018]. Disponible en: https://www.defensordelpueblo.es/wp-content/uploads/2017/04/Celiaquia_2017-1.pdf
123. 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.
124. 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.
125. Villar Gómez de las Heras K. Realidad sanitaria y social de las enfermedades raras en España. *Rev Clínica Med Fam*. 2013;6:1-3.
126. Olivares PR, Perez-Sousa MA, Gozalo-Delgado M, Gusi N. Traducción y adaptación cultural al español de la versión Proxy del cuestionario EQ-5D-Y. *An Pediatría*. 2013;79:157-61.
127. Gusi N, Perez-Sousa MA, Gozalo-Delgado M, Olivares PR. Validez y fiabilidad de la versión proxy del EQ-5D-Y en español. *An Pediatría*. 2014;81:212-9.
128. 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 [citado: 22/09/2018]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2017/ENSE2017_notatecnica.pdf.
129. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bruil J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2010;19:1487-500.
130. Nicholl H, Tracey C, Begley T, King C, Lynch AM. Internet Use by Parents of Children With Rare Conditions: Findings From a Study on Parents' Web Information Needs. *J Med Internet Res*. 2017;19:e51.
131. Pauer F, Litzkendorf S, Göbel J, Storf H, Zeidler J, Graf von der Schulenburg JM. Rare Diseases on the Internet: An Assessment of the Quality of Online Information. *J Med Internet Res*. 2017;19:e23.
132. Armayones M, Requena S, Gómez-Zúñiga B, Pousada M, Bañón AM. El uso de Facebook en asociaciones españolas de enfermedades raras: ¿cómo y para qué lo utilizan? *Gac Sanit*. 2015;29:335-40.

133. Lexicomp, Inc. Vitamin C (ascorbic acid): Drug information. UpToDate [Internet]. [citado 7 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
134. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids [Internet]. Washington DC: National Academy Press; 2000 [citado 7 de septiembre de 2018]. Disponible en: <https://www.nap.edu/read/9810/chapter/1>
135. Valdés F. Vitamina C. *Actas Dermo-Sifiligráficas*. 2006;97:557-68.
136. Vázquez Martínez C, De Cos Blanco AI, López Nomdedeu C. Alimentación y nutrición: manual teórico-práctico. 2ª Ed. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2005.
137. Izquierdo Garcia E, Moreno Villares JM, Iglesias Peinado I, Saez de la Fuente J, Cañamares Orbis I, Such Diaz A, et al. Frecuencia en el consumo de alimentos en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa. En: *Comunicaciones Pósteres: 33 Congreso SENPE. Gran Canaria. Nutr Hosp*; 2018. p. 35(Supl. 2) 59.
138. Suarez de Ronderos MP. Ácido Fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarric*. 2003;45:05-9.
139. Lexicomp, Inc. Folic acid: Drug information. UpToDate [Internet]. [citado 11 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
140. Huete Garcia A. Necesidades socio-sanitarias de la población con enfermedades raras que acude a las oficinas de farmacia en España. *Pharm Care Esp*. 2015;17:745-54.
141. Dávila Pousa C. Boletín informativo: Proyecto "Formulación en pacientes con enfermedades raras". Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). [Internet]. Vol. 8. 2018 [citado 19 de abril de 2018]. Disponible en: http://gruposedetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_Ene_2018_vC2.pdf
142. 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 Pediatría*. 2017;87:351-3.
143. Carpenter DM, Blalock SJ, DeVellis RF. Patients with rare diseases using pharmacists for medication information. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2012;52:e175-182.
144. Izquierdo Martínez M, Avellaneda Fernández A. Enfoque interdisciplinario de las enfermedades raras: un nuevo reto para un nuevo siglo. *Med Clínica*. 2003;121:299-303.
145. Curran BJ, Havill JH. Hepatic and renal failure associated with amiodarone infusion in a patient with hereditary fructose intolerance. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2002;4:112-5.
146. Rhodes A, Eastwood JB, Smith SA. Early acute hepatitis with parenteral amiodarone: a toxic effect of the vehicle? *Gut*. 1993;34:565-6.
147. Bove KE, Kosmetatos N, Wedig KE, Frank DJ, Whitlatch S, Saldivar V, et al. Vasculopathic hepatotoxicity associated with E-Ferol syndrome in low-birth-weight infants. *JAMA*. 1985;254:2422-30.

148. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Trangorex 150 mg/3 ml Solución inyectable [Internet]. [citado 12 de mayo de 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/54723/FichaTecnica_54723.html
149. Tozzi AE, Mingarelli R, Agricola E, Gonfiantini M, Pandolfi E, Carloni E, et al. The internet user profile of Italian families of patients with rare diseases: a web survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:76.
150. Acosta Artiles M, Hathiramani Sanchez M, Acosta Artiles P, Avila Pallares M, Molina Fernandez-Posse M. 940. Glutenmed: desarrollo de una aplicación para el uso seguro de medicamentos en pacientes celíacos. [Internet]. En: 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao: SEFH; 2012 [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefhpublicaciones/documentos/57-congreso/Congreso-SEFH-comunicaciones-2012.pdf>
151. Janusz Szajewski, MD. Propylene glycol. International Programme on Chemical Safety Poisons information. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM Monograph 443 [Internet]. 1994 [citado 6 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim443.htm>
152. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series: 48: Glycerol. [Internet]. 2001 [citado 8 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je16.htm>
153. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of benzoic acid (E 210), sodium benzoate (E 211), potassium benzoate (E 212) and calcium benzoate (E 213) as food additives. *EFSA Journal* 2016;14(3):4433.
154. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Primovist 0,25 mmol/ml, solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66648/FT_66648.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas
155. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of sorbic acid (E 200), potassium sorbate (E 202) and calcium sorbate (E 203) as food additives. *EFSA Journal.* 2015;13(6):4144.
156. Politano VT, Diener RM, Christian MS, Hawkins DR, Ritacco G, Api AM. The pharmacokinetics of phenylethyl alcohol (PEA): safety evaluation comparisons in rats, rabbits, and humans. *Int J Toxicol.* 2013;32:39-47.
157. Gennaro AR. Remington: Farmacia. 20.^a ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2003. 1410 p.
158. Blemur L, Le TC, Marcocci L, Pietrangeli P, Mateescu MA. Carboxymethyl starch/alginate microspheres containing diamine oxidase for intestinal targeting. *Biotechnol Appl Biochem.* 2016;63:344.

159. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants: Propylene glycol alginate. WHO Food Additives Series N° 32 [Internet]. 1993 [citado 6 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v32je12.htm>
160. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of oxidised starch (E 1404), monostarch phosphate (E 1410), distarch phosphate (E 1412), phosphated distarch phosphate (E 1413), acetylated distarch phosphate (E 1414), acetylated starch (E 1420), acetylated distarch adipate (E 1422), hydroxypropyl starch (E 1440), hydroxypropyl distarch phosphate (E 1442), starch sodium octenyl succinate (E 1450), acetylated oxidised starch (E 1451) and starch aluminium octenyl succinate (E 1452) as food additives. EFSA Journal. 2017;15(10):4911.
161. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Amaranth (E 123) as a food additive. EFSA Journal 2010;8(7):1649.
162. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Sunset Yellow FCF (E 110) as a food additive. EFSA Journal 2009; 7(11):1330.
163. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Quinoline Yellow (E 104) as a food additive. EFSA Journal 2009; 7(11):1329.
164. Pappenberger G, Hohmann H-P. Industrial production of L-ascorbic Acid (vitamin C) and D-isoascorbic acid. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2014;143:143-88.
165. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of ascorbic acid (E 300), sodium ascorbate (E 301) and calcium ascorbate (E 302) as food additives: Re-evaluation of ascorbic acid, sodium ascorbate and calcium ascorbate as food additives. EFSA Journal. 2015;13(5):4087.
166. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Blue FCF (E 133) as a food additive. EFSA Journal 2010;8(11):1853.
167. Sánchez FC, Salinas MY, Vázquez CMG, Velázquez CGA, Aguilar GN. Efecto de las prolaminas del grano de maíz (*Zea mays* L.) sobre la textura de la tortilla. Arch Latinoam Nutr. 2007;57:295-301.
168. Xue Y, Hieda Y, Saito Y, Nomura T, Fujihara J, Takayama K, et al. Distribution and disposition of benzalkonium chloride following various routes of administration in rats. Toxicol Lett. 2004;148:113-23.
169. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of sulfur dioxide (E 220), sodium sulfite (E 221), sodium bisulfite (E 222), sodium metabisulfite (E 223), potassium

metabisulfite (E 224), calcium sulfite (E 226), calcium bisulfite (E 227) and potassium bisulfite (E 228) as food additives. EFSA Journal 2016;14(4):4438.

170. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of the complexation product of sodium tartrate and iron(III) chloride as a food additive. EFSA Journal. 2015;13(1):3980.
171. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of boric acid (E 284) and sodium tetraborate (borax) (E 285) as food additives. EFSA Journal 2013;11(10):3407.
172. Moore DH, Chasseaud LF, Lewis JD, Risdall PC, Crampton EL. The metabolism of the antibacterial agent bronopol (2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol) given orally to rats and dogs. Food Cosmet Toxicol. 1976;14:183-7.
173. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole-BHA (E 320) as a food additive. EFSA Journal 2011;9(10):2392.
174. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC). Scientific Opinion on the safety related to para hydroxybenzoates (E 214–219). EFSA Journal. 2004; 83: 1-26.
175. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive. EFSA Journal 2012;10(3):2588.
176. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Gadovist 1 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada/cartucho precargado [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/63898/FT_63898.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas
177. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Omniscan 0,5 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60331/FT_60331.html
178. Moya A, Paz O, Joó L, Gutiérrez E, Rodríguez Z, Cádiz A. Estabilización de la albúmina con caprilato de sodio durante su obtención y pasteurización. Vaccimonitor. 2000;9:10-5.
179. Lindberg NO, Hansson H. Effervescent Pharmaceuticals. En: Swarbrick J, editor. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3.^a ed. Pinehurst, North Carolina: PharmaceuTech, Inc; 2007. p. 1454-65.
180. De Koninck P, Archambault D, Hamel F, Sarhan F, Mateescu MA. Carboxymethyl-Starch Excipients for Gastrointestinal Stable Oral Protein Formulations Containing Protease Inhibitors. J Pharm Pharm Sci. 2010;13:78.
181. Ispas-Szabo P, De Koninck P, Calinescu C, Mateescu MA. Carboxymethyl Starch Excipients for Drug Chronodelivery. AAPS PharmSciTech. 2017;18:1673-82.

182. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives. *EFSA Journal*. 2018;16(1):5047.
183. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Azorubine/Carmoisine (E 122) as a food additive. *EFSA Journal* 2009; 7(11):1332.
184. Arida AI, Al-Tabakha MM. Cellactose a co-processed excipient: a comparison study. *Pharm Dev Technol*. 2008;13:165-75.
185. Ramírez AV. Toxicidad del cianuro: Investigación bibliográfica de sus efectos en animales y en el hombre. *An Fac Med*. 2010;71:54-61.
186. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha cyclodextrin and reduction of post prandial glycaemic responses (ID 2926, further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. *EFSA Journal*. 2012;10(6):2713.
187. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of alpha-cyclodextrin. Request N° EFSA-Q-2006-319. *EFSA Journal*. 2007; 537: 1-21.
188. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Uralyt-urato granulado para solución oral [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/43081/FT_43081.html
189. Pubchem. L-Cysteine hydrochloride [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60960>
190. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol*. 2006;25 Suppl 1:29-127.
191. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on re-evaluation of copper complexes of chlorophylls (E 141(i)) and chlorophyllins (E 141(ii)) as food additives. *EFSA Journal*. 2015;13(6):4151.
192. Pubchem. Sodium cholate [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23668194>
193. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2001;37:1590-8.
194. Sayato Y, Nakamuro K, Matsui S, Ando M. Metabolic fate of chromium compounds. I. Comparative behavior of chromium in rat administered with Na₂51CrO₄ and 51CrCl₃. *J Pharmacobiodyn*. 1980;3:17-23.

195. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Cusicrom fuerte oftálmico 40 mg/ml colirio en solución [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57327/FT_57327.html
196. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Summary of evaluation performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Aluminium [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
197. Wong KK, Wang GM, Dreyfuss J, Schreiber EC. Absorption, excretion, and biotransformation of dimethyl sulfoxide in man and miniature pigs after topical application as an 80 per cent gel. *J Invest Dermatol.* 1971;56:44-8.
198. Pubchem. Docusate sodium [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23673837>
199. Lorenzo Fernández P. Velázquez. *Farmacología Básica y Clínica.* 18.^a ed. Madrid: Panamericana; 2008.
200. Bondi CA, Marks JL, Wroblewski LB, Raatikainen HS, Lenox SR, Gebhardt KE. Human and Environmental Toxicity of Sodium Lauryl Sulfate (SLS): Evidence for Safe Use in Household Cleaning Products. *Environ Health Insights.* 2015;9:27-32.
201. Pubchem. Edetic acid [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6049>
202. Pubchem. Sodium stearate [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2724691>
203. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Exorex Emulsión [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/64512/FT_64512.pdf
204. Pubchem. Ether [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3283>
205. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive. *EFSA Journal.* 2013;11(12):3496.
206. Pubchem. Phenylmercuric acetate [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16682730>
207. Pubchem. Fytic acid [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/890>
208. Pubchem. Formaldehyde [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/712>
209. Paul S, Sun CC. Systematic evaluation of common lubricants for optimal use in tablet formulation. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 2018;117:118-27.

210. Figdor SK, Pinson R. The absorption and metabolism of orally administered tritium labeled sodium stearyl fumarate in the rat and dog. *J Agric Food Chem.* 1970;18:872-7.
211. Korolkovas A, Burckhalter JH. Compendio esencial de química farmacéutica. Barcelona: Reverté; 1983.
212. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Adiro 100 mg comprimidos gastroresistentes. [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62825/FT_62825.html
213. Pubchem. Sodium gluconate [Internet]. [citado 29 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23672301>
214. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of the change in the production method of L-glutamic acid (E620), monosodium L-glutamate (E621), monopotassium L-glutamate (E622), calcium di-L-glutamate (E623), monoammonium L-glutamate (E624) and magnesium di-L-glutamate (E625). *EFSA Journal* 2015;13(1):3981.
215. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Toxicological evaluation of certain food additives: L-Glutamic acid and its ammonium, calcium, monosodium and potassium salts. Food Additives Series N^o 22. [Internet]. 1988 [citado 25 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v22je12.htm>
216. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Heparina Hospira 1% solución inyectable [Internet]. [citado 25 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/50156/FT_50156.html
217. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hyalgan jeringas [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/63006/FT_63006.html
218. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Sal de Fruta ENO polvo efervescente [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/49187/FT_49187.html
219. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal.* 2016;14(9):4545.
220. Pubchem. Potassium iodate [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23665710>
221. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Yodafar 200 microgramos comprimidos [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69596/FT_69596.html
222. Pubchem. Sodium lactate [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23666456>
223. Pubchem. Sodium lauryl sarcosinate [Internet]. [citado 27 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23691688>

224. Robinson VC, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Marks JG, et al. Final report of the amended safety assessment of sodium laureth sulfate and related salts of sulfated ethoxylated alcohols. *Int J Toxicol.* 2010;29:151S-61S.
225. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Domenico AD, Crebelli R, Frutos MJ, et al. Scientific opinion on the re-evaluation of lecithins (E 322) as a food additive. *EFSA Journal.* 2017;15(4):4742.
226. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Brown HT (E 155) as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(3):1536.
227. Pubchem. Guaifenesin [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3516>
228. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Brilliant Black BN (E 151) as a food additive. *EFSA Journal* 2010;8(4):1540.
229. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Domenico AD, Dusemund B, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of sodium nitrate (E 251) and potassium nitrate (E 252) as food additives. *EFSA Journal.* 2017;15(6):478.
230. Johnson W. Final report on the safety assessment of octoxynol-1, octoxynol-3, octoxynol-5, octoxynol-6, octoxynol-7, octoxynol-8, octoxynol-9, octoxynol-10, octoxynol-11, octoxynol-12, octoxynol-13, octoxynol-16, octoxynol-20, octoxynol-25, octoxynol-30, octoxynol-33, octoxynol-40, octoxynol-70, octoxynol-9 carboxylic acid, octoxynol-20 carboxylic acid, potassium octoxynol-12 phosphate, sodium octoxynol-2 ethane sulfonate, sodium octoxynol-2 sulfate, sodium octoxynol-6 sulfate, and sodium octoxynol-9 sulfate. *Int J Toxicol.* 2004;23 Suppl 1:59-111.
231. Zahir-Jouzani F, Lupo N, Hermann M, Prüfert F, Atyabi F, Bernkop Schnürch A. Glyceryl ester surfactants: Promising excipients to enhance the cell permeating properties of SEDDS. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* 2018;129:154-61.
232. Pubchem. Sodium oleate [Internet]. [citado 31 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/23665730>
233. Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetología de Harry.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1990.
234. Bley O, Siepmann J, Bodmeier R. Characterization of moisture-protective polymer coatings using differential scanning calorimetry and dynamic vapor sorption. *J Pharm Sci.* 2009;98:651-64.
235. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the safety of neutral methacrylate copolymer for the proposed uses as a food additive. *EFSA Journal.* 2010; 8(7):1655.

236. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of propionic acid (E 280), sodium propionate (E 281), calcium propionate (E 282) and potassium propionate (E 283) as food additives. EFSA Journal 2014;12(7):3779.
237. International programme on Chemical Safety (IPCS) INCHEM. Toxicological evaluation of certain food additives: Polyethylene glycols. WHO Food Additives Series N° 14 [Internet]. 1980 [citado 6 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v14je19.htm>
238. Organización Mundial de la Salud (OMS). Reunión de expertos para revisar la toxicología de la melamina y el ácido cianúrico. En colaboración con la FAO y respaldado por Health Canada Ottawa (Canadá). [Internet]. 2008 [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/foodsafety/fs_management/conclusions_recommendations_sp.pdf
239. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of riboflavin (E 101(i)) and riboflavin-5'-phosphate sodium (E 101(ii)) as food additives. EFSA Journal 2013;11(10):3357.
240. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the reevaluation of Allura Red AC (E 129) as a food additive on request from the European Commission. EFSA Journal. 2009; 7(11):1327.
241. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of cochineal, carminic acid, carmines (E 120) as a food additive. EFSA Journal. 2015; 13(11):4288.
242. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation of Ponceau 4R (E 124) as a food additive. EFSA Journal. 2009; 7(11):1328.
243. Pubchem. 1,2-Dioleoyl-SN-glycero-3-phospho-L-serine [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6438639>
244. Pubchem. Diethylenetriamine pentamethylene phosphonic acid [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/85128>
245. Melo Ruiz V, Cuamatzi Tapia O. Bioquímica de los procesos metabólicos. 2.^a ed. Méjico: Reverté; 2007.
246. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, et al. Scientific Opinion on the re-evaluation of aluminium sulphates (E 520–523) and sodium aluminium phosphate (E 541) as food additives. EFSA Journal. 2018;16(7):5372.
247. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Myoview 230 microgramos equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica

[Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65010/FT_65010.html

248. European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). Scientific Opinion on the re-evaluation Tartrazine (E 102). EFSA Journal. 2009; 7(11):1331.
249. Trümppler S, Meermann B, Nowak S, Buscher W, Karst U, Sperling M. In vitro study of thimerosal reactions in human whole blood and plasma surrogate samples. J Trace Elem Med Biol Organ Soc Miner Trace Elem GMS. 2014;28:125-30.
250. Valdez Sepúlveda L, González-Morales S, Benavides Mendoza A. Ácido benzoico: biosíntesis, modificación y función en plantas. Rev Mex Cienc Agríc. 2015;6:1667-78.
251. Pubchem. Sodium thiosulfate [Internet]. [citado 26 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/24477>

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Alteraciones metabólicas y sus consecuencias analíticas tras el consumo de fructosa en la IHF.....	31
Tabla 2. Composición, absorción, metabolismo y tolerancia en IHF de algunos edulcorantes..	37
Tabla 3. Información sobre excipientes en medicamentos para pacientes con IHF.....	38
Tabla 4. Adaptación del cuestionario del estudio ENSERio a la encuesta para IHF.	48
Tabla 5. Codificación de las variables en la encuesta del estudios ENSIHFE.....	52
Tabla 6. Codificación de las variables de las consultas del estudios ENSIHFE	59
Tabla 7. Características sociodemográficas.	68
Tabla 8. Distribución geográfica.....	68
Tabla 9. Método diagnóstico en la IHF.....	71
Tabla 10. Periodo de tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con diagnóstico desde el inicio de los primeros síntomas.	72
Tabla 11. Consecuencias debidas al retraso diagnóstico	73
Tabla 12. Certificado de discapacidad.....	74
Tabla 13. Duración del tratamiento.	75
Tabla 14. Pacientes atendidos en centros sanitarios no pertenecientes a un CSUR.	80
Tabla 15. Motivos de satisfacción o insatisfacción con la atención sanitaria recibida.	87
Tabla 16. Partidas destinadas a gastos relacionados con la enfermedad.....	90
Tabla 17. Discriminación por motivo de la enfermedad por edades.....	95
Tabla 18. Ámbito de discriminación por la IHF por edades.	95
Tabla 19. Clasificación de los motivos de discriminación por la IHF.	96
Tabla 20. Aspectos para la mejora de la situación actual por edades	100
Tabla 21. Medidas de mejora sobre medicamentos por edades.....	101
Tabla 22. Fuentes de obtención de información por grupos de edad.....	102
Tabla 23. Resultados de la encuesta de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).....	105
Tabla 24. Datos comparativos entre el estudio ENSERio y estudio ENSIHFE.....	110
Tabla 25. Consultas realizadas a la AAIHF por periodos.	116
Tabla 26. Excipientes aptos para pacientes con IHF pero con aclaraciones (apto*)	122
Tabla 27. Excipientes no recomendados para pacientes con IHF	126
Tabla 28 . Excipientes contraindicados en pacientes con IHF.....	127
Tabla 29. Ingesta Diaria Recomendada (IDR) de Vitamina C y ácido fólico.	151

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Metabolismo de la fructosa, sorbitol, tagatosa y glucosa en el hígado.....	32
Figura 2. Imagen de los apartados de la página web de la Asociación de Afectados por Intolerancia Hereditaria a la Fructosa (AAIHF).....	40
Figura 3. Encuestados según sus provincias de residencia.	69
Figura 4. Método de diagnóstico en la IHF	71
Figura 5. Periodo de tiempo hasta el diagnóstico en pacientes con diagnóstico.	72
Figura 6. Percepción sobre el tratamiento.....	75
Figura 7. Descripción de los medicamentos consumidos	76
Figura 8. Consultas médicas visitadas al menos una vez en los dos últimos años por motivo de la IHF.....	78
Figura 9. Distribución por hospitales de los pacientes atendidos en un centro, servicio o unidad de referencia (CSUR) en enfermedades metabólicas	79
Figura 10. Pruebas o exploraciones realizadas al menos una vez en los últimos 2 años por motivo de la IHF.	81
Figura 11. Situación con respecto a la necesidad de desplazamiento de provincia para la atención médica en los dos últimos años por motivo de la enfermedad.....	82
Figura 12. Motivos de haber recibido un trato inadecuado por parte de los profesionales sanitarios.....	83
Figura 13. Ingresos del núcleo familiar destinados a gastos relacionados con la atención de la enfermedad.....	90
Figura 14. Pertenencia a asociaciones de pacientes.....	91
Figura 15. Percepción de discriminación por motivo de la enfermedad.	94
Figura 16. Discriminación por motivos de la IHF en niños y adultos.	94
Figura 17. Aspectos para la mejora de la situación actual de los afectados.....	99
Figura 18. Aspectos sobre medicamentos para la mejorara de la situación actual.....	101
Figura 19. Fiabilidad de las fuentes de información.	102
Figura 20. Perfil de las consultas realizadas a la AAIHF.	118
Figura 21. Estadísticas de la página web de la AAIHF por periodos (2012-2016)	119
Figura 22. Estadísticas de la página web de la AAIHF por meses (2012-2016).....	119
Figura 23. Parámetros de la aplicación informática sobre medicamentos en IHF	163
Figura 24. Estructura de la aplicación informática sobre medicamentos en IHF.....	164

**PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA
PRESENTE TESIS DOCTORAL**

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.

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

Izquierdo-García E, Escobar Rodríguez I, Moreno-Villares JM, Iglesias Peinado I. Necesidades sociosanitarias en pacientes con Intolerancia Hereditaria a la Fructosa en España. *Endocrinol Diabetes Nutr*.2019-2020 [Aceptada]