

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN 0539-6115
ISSN 1665-1146



Consenso mexicano de tirosinemia tipo 1



Hospital Infantil de México
Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud

www.bmhim.com

bolmedhospinfantmex@gmail.com

Vol. 81 • Suplemento 1 • Julio 2024



PERMANER MÉXICO
www.permaner.com

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

L-ISSN: 0539-6115
ISSN: 1665-1146



Incluida en/Indexed in:
PubMed/Medline, Emerging Sources Citation Index (ESCI)TM, Scielo, Scopus, Latindex,
Embase, EBSCO Directory/EssentialsTM, y DOAJ.

www.bmhim.com

Vol. 81 • Suplemento 1 • Julio 2024

Federico Gómez Santos[†]
Fundador

Solange Koretzky
Editora Asociada

Adrián Chávez López
Director General

María G. Campos Lara
Editora Jefa

Mara Medeiros Domingo
Directora de Investigación

Julia Jeanett Segura Uribe
Editora Asociada

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Eduardo Bracho-Blanchet
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Blanca Estela del Río Navarro
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Elisa Dorantes Acosta
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ezequiel Fuentes Pananá
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Fengyang Huang
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Miguel Klünder Klünder
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Horacio Márquez González
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Sarbelio Moreno Espinosa
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Onofre Muñoz Hernández
Comisión Nacional de Arbitraje Médico
Aarón Pacheco Ríos
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Ricardo Pérez Cuevas
Banco Interamericano de Desarrollo
Mario Enrique Rendón Macías
Universidad Panamericana

Alfonso Reyes López
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Hortensia Reyes Morales
Instituto Nacional de Salud Pública
Rodolfo Rivas Ruiz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Antonio Rizzoli Córdoba
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Juan José Luis Sienra Monge
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Fortino Solórzano Santos
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Pedro Valencia Mayoral
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Rodrigo Vázquez Frías
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Jenny Vilchis Gil
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Miguel Ángel Villasís Kever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Leonardo Viniegra Velázquez
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Hospital Infantil de México
Federico Gómez
Instituto Nacional de Salud



PERMAYER MÉXICO
www.permayer.com

CONSEJO EDITORIAL

José Luis Arredondo García
*Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México*

Ariadna Ayerza Casas
*Hospital Universitario Miguel Servet,
Zaragoza, España*

Alessandra Carnevale Cantoni
*Instituto Nacional de Medicina Genómica,
Ciudad de México, México*

Angélica Castro Ríos
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Roberto Cedillo Rivera
*Unidad de Investigación Biomédica,
Mérida, Yucatán, México*

José Luis Cuesta Gómez
*Universidad de Burgos,
Burgos, España*

Arlette Patrica Doussoulin Sanhueza
*Universidad de La Frontera,
Temuco, Araucanía, Chile*

Raffo Lucio Joaquín Escalante
Kanashiro
*Instituto Nacional de Salud del Niño,
Lima, Perú*

Álvaro Adolfo Faccini Martínez
*Asociación Colombiana de Infectología,
Bogotá, Colombia*

Heriberto Fernández Jaramillo
*Universidad Austral de Chile,
Valdivia, Chile*

Carlos Franco Paredes
*University of Colorado Anschutz
Medical Campus, Colorado, EUA*

María Teresa García Romero
*Instituto Nacional de Pediatría,
Ciudad de México, México*

Sara Huerta Yopez
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Cándido José Inglés Saura
*Universidad Miguel Hernández de Elche,
Alicante, España*

Gabriel Manjarrez
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Mara Medeiros Domingo
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Juan Pablo Méndez Blanco
*Universidad Nacional Autónoma de México,
Ciudad de México, México*

Guadalupe Miranda Novales
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Verónica Morán Barroso
*Hospital General de México Eduardo
Liceaga, Ciudad de México, México*

José Manuel Moreno Villares
*Clínica Universidad de Navarra,
Pamplona, Navarra, España*

Luis Ortiz Hernández
*Universidad Autónoma Metropolitana,
Ciudad de México, México*

Alberto Peña
*Children's Hospital, Cincinnati,
Ohio, EUA*

Rodolfo Pinto Almazán
*Hospital Regional de Alta Especialidad
de Ixtapaluca, Ixtapaluca,
Edo. de México, México*

Raúl Piña Aguilar
*Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School, Boston,
Massachusetts, EUA*

Guillermo Ramón
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Jesús Reyna Figueroa
*Hospital Central Sur de Alta Especialidad,
Petróleos Mexicanos,
Ciudad de México, México*

Vesta Richardson López Collada
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Guillermo Ruiz Argüelles
*Centro de Hematología y Medicina Interna,
Clínica Ruiz, Puebla, México*

Silvina Ruvinsky
*Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.
Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

Eduardo Salazar Lindo
*Universidad Peruana Cayetano Heredia,
Lima, Perú*

José Ignacio Santos Preciado
*Universidad Nacional Autónoma de
México, Ciudad de México, México*

Javier Torres López
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
Ciudad de México, México*

Margarita Torres Tamayo
*Instituto Nacional de Cardiología
Ignacio Chávez, Ciudad de México,
México*

Gustavo Varela Fascinetto
*Hospital Infantil de México Federico Gómez,
Ciudad de México, México*

Arturo Vargas Origel
*Facultad de Medicina, Universidad de
Guanajuato, Guanajuato, México*

Edgar Vásquez Garibay
*Instituto de Nutrición Humana,
Guadalajara, Jalisco, México*

Dan Erick Vivas Ruiz
*Universidad Nacional Mayor de San
Marcos, Lima, Perú*

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España – permanyer@permanyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo – 06100 Ciudad de México
Tel.: +52 55 2728 5183 – mexico@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 0539-6115

Ref.: 10221AMEX241

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores.

Los editores y la editorial no son responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer.

Esta es una publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Consenso mexicano de tirosinemia tipo 1

Flora E. Zárate-Mondragón^{1*}, Renata I. Alcántara-García², Leticia Belmont-Martínez³,
Alejandra Consuelo-Sánchez⁴, Liliana Fernández-Hernández⁵, Judith Flores-Calderón⁶,
Beatriz González-Ortiz⁶, Sara Guillén-López³, Elizabeth Hernández-Chávez⁷, Gabriela Hernández-Vez⁸,
Lizbeth López-Mejía³, Karen R. Ignorosa-Arellano¹, Francisco A. Medina-Vega⁹, Magali Reyes-Apodaca¹⁰,
Emiy Yokoyama-Rebollar¹¹ y Marcela Vela-Amieva³

¹Servicio de Gastroenterología y Nutrición, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ²Clínica de Errores Innatos del Metabolismo, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, Guanajuato, Guanajuato; ³Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁴Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ⁵Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ⁶Servicio de Gastroenterología y Nutrición del Hospital de Pediatría, Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ⁷Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica de la Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro social (IMSS), Guadalajara, Jalisco; ⁸Práctica privada, Oaxaca, Oaxaca; ⁹Departamento de Cirugía General y Trasplantes, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; ¹⁰Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México; ¹¹Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. México

Resumen

Introducción: La tirosinemia tipo 1 es una enfermedad rara, con herencia autosómica recesiva, con múltiples manifestaciones clínicas, que pueden comprender desde falla hepática aguda neonatal, síndrome colestásico neonatal, hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma, hasta alteraciones renales como acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi o raquitismo hipofosfatémico, entre otras. El diagnóstico se basa en la presencia de metabolitos tóxicos en la sangre y la orina, idealmente con la confirmación molecular de la enfermedad. **Método:** Se realizó un consenso con expertos en el área de los errores innatos del metabolismo (EIM): ocho gastroenterólogos pediatras, dos médicos especialistas en EIM, dos genetistas, tres nutriólogas pediatras especializadas en EIM y un cirujano pediatra especialista en trasplantes. Se formaron seis mesas de trabajo encargadas de desarrollar los enunciados con sus justificaciones y fueron votados anónimamente 32 enunciados en una escala Likert con un método Delphi. La primera votación fue virtual, obteniendo consenso del 80% de los enunciados, y la segunda fue presencial, obteniendo el 20% restante. **Resultados:** Los enunciados fueron divididos en epidemiología, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento nutricional y médico, y consejo genético. **Conclusiones:** Este consenso constituye una valiosa herramienta para los médicos de atención primaria, pediatras y gastroenterólogos pediátricos, ya que ayuda a diagnosticar y tratar rápidamente esta enfermedad. Su impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con tirosinemia tipo 1 es sustancial.

Palabras clave: Tirosinemia tipo 1. Falla hepática neonatal. Cirrosis. Hepatocarcinoma. Raquitismo hipofosfatémico.

*Correspondencia:

Flora E. Zárate-Mondragón
E-mail: florazarate@gmail.com

Fecha de recepción: 12-02-2024
Fecha de aceptación: 21-05-2024
DOI: 10.24875/BMHIM.24000025

Disponible en internet: 08-07-2024

Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(Supl 1):1-13
www.bmhim.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Mexican consensus on tyrosinemia type 1

Abstract

Introduction: Tyrosinemia type 1 is a rare disease with autosomal recessive inheritance, featuring various clinical manifestations. These may encompass acute neonatal liver failure, neonatal cholestatic syndrome, chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and, alternatively, kidney disorders like renal tubular acidosis, Fanconi syndrome, hypophosphatemic rickets, among other alterations. Diagnosis relies on detecting toxic metabolites in the blood and urine, ideally confirmed through molecular testing. **Method:** A consensus was reached with experts in the field of inborn errors of metabolism (EIM), including eight pediatric gastroenterologists, two EIM specialists, two geneticists, three pediatric nutritionists specialized in EIM, and a pediatric surgeon specializing in transplants. Six working groups were tasked with formulating statements and justifications, and 32 statements were anonymously voted on using the Likert scale and the Delphi method. The first virtual vote achieved an 80% consensus, with the remaining 20% determined in person. **Results:** The statements were categorized into epidemiology, clinical presentation, diagnosis, nutritional and medical treatment, and genetic counseling. **Conclusions:** This consensus serves as a valuable tool for primary care physicians, pediatricians, and pediatric gastroenterologists, aiding in the prompt diagnosis and treatment of this disease. Its impact on the morbidity and mortality of patients with tyrosinemia type 1 is substantial.

Keywords: Tyrosinemia type 1. Neonatal liver failure. Cirrhosis. Hepatocellular carcinoma. Hypophosphatemic rickets.

Introducción

La tirosinemia representa un grupo de enfermedades raras debidas a una alteración genética, que deriva de una deficiencia enzimática. La tirosinemia tipo 1 (TH1) es la más frecuente, la cual tiene un espectro clínico muy amplio que va desde falla hepática neonatal, síndrome colestásico neonatal, hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma, alteración del crecimiento, y hasta afectación de otros órganos, como el riñón, produciendo acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi o raquitismo hipofosfatémico, y del sistema nervioso, con crisis neuropáticas y deterioro cognitivo, entre otras.

Es una enfermedad que se puede sospechar tempranamente por medio del tamiz metabólico que incluye la medición de aminoácidos, pero debe ser confirmada con la medición de succinilacetona. La sospecha temprana y su diagnóstico hacen una diferencia enorme en estos pacientes, ya que se ha demostrado que con el tratamiento médico y nutricional la evolución natural de la enfermedad se modifica en gran medida.

Por ello, el objetivo de este consenso es otorgar una visión general de la enfermedad, así como de su diagnóstico y tratamiento, que permita a los médicos de primer contacto, pediatras y gastroenterólogos pediátricos diagnosticarla y tratarla oportunamente.

Método

Por tratarse de una enfermedad rara, se convocó a los especialistas que tratan este tipo de enfermedades y se incluyeron ocho gastroenterólogos pediatras, dos pediatras especialistas en errores innatos del metabolismo, dos

genetistas, tres nutriólogas pediatras especializadas en errores innatos del metabolismo y un cirujano pediatra especialista en trasplantes. Se realizó una búsqueda en las diferentes bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Ovid) y CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials). La búsqueda se limitó al periodo de enero de 2000 a junio de 2023, con los siguientes criterios: “tyrosinemia”, “pediatric tyrosinemia”, “hereditary tyrosinemia”, “tyrosinemia type 1”, “chronic hepatitis”, “cholestasis”, “liver failure”, “rickets”, “nitisinona”, “neurologic crisis” y “neurologic outcome”. Los artículos revisados (originales, consensos y guías) fueron en inglés y en español; por ser una enfermedad rara, no se encontraron revisiones sistematizadas ni metaanálisis. Los artículos más relevantes para cada punto de discusión fueron incluidos y se compartieron con todo el grupo.

El consenso se dividió en seis mesas de trabajo que discutieron los diferentes puntos. Cada mesa elaboró los enunciados más importantes de cada rubro, los cuales se sometieron a una primera votación anónima en una reunión virtual, siguiendo el método Delphi, teniendo como posibilidades de acuerdo, en una escala Likert: totalmente en desacuerdo (TD), parcialmente en desacuerdo (PD), indiferente (I), parcialmente de acuerdo (PA) y totalmente de acuerdo (TA). Se aceptaron aquellos enunciados que cumplieran con al menos el 75% sumando TA y PA. Los que no cumplieron se volvieron a redactar y se presentaron en una segunda ronda de votaciones, en forma presencial. En esta sesión también se presentaron las diferentes justificaciones de los enunciados, de tal manera que todos los integrantes estuvieran de acuerdo en lo redactado.

Una vez pasada la segunda votación, la coordinadora (FEZM) conjuntó todos los enunciados y redactó el documento, que fue enviado a todos los participantes para su lectura y aprobación.

Consideraciones éticas

Al ser un consenso entre diferentes especialistas y haber utilizado únicamente los artículos publicados sobre el tema, no se recabaron datos personales de pacientes ni tampoco se realizó experimentación alguna, por lo que no tiene ninguna implicación ética.

Resultados

Se elaboraron 32 enunciados con sus respectivas justificaciones. En la primera ronda de votación virtual se aprobaron el 80% de los enunciados, mientras que los restantes no fueron rechazados, pero fue necesario cambiar su redacción, y en la segunda votación presencial fueron aprobados y también se consensaron las justificaciones de todos los enunciados, que a continuación se presentan.

Epidemiología

LA TIROSINEMIA ES LA ACUMULACIÓN DE TIROSINA EN SANGRE (TA 100%)

La tirosinemia es una condición originada por el déficit de algunas enzimas, que ocasiona la acumulación de metabolitos tóxicos de la vía de degradación de la tirosina y afecta numerosos órganos, principalmente el hígado, el riñón y el sistema nervioso^{1,2}.

EXISTEN TRES SUBTIPOS CLÍNICOS DE TIROSINEMIA (1, 2 Y 3) Y LA TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO (TA 100%)

- Tirosinemia tipo 1 o tirosinemia hepatorenal (OMIM #276700): ocasionada por un defecto enzimático en el último paso del catabolismo de la tirosina, en la enzima fumarilacetato hidrolasa (FAH), cuyo gen se localiza en el cromosoma 15q23-q25. Es el defecto más común de las tirosinemias hereditarias^{1,3}.
- Tirosinemia tipo 2 u oculocutánea (OMIM #276600): secundaria a la deficiencia citoplasmática de la enzima tirosina aminotransferasa, cuyo gen se localiza en el cromosoma 16q22.1. Se caracteriza por afectación ocular (opacificación corneal, neovascularización, ulceración corneal) y lesiones cutáneas (hiperqueratosis palmar y

plantar). Puede tener afectación del sistema nervioso central, la cual es variable (déficit intelectual). Las funciones hepática y renal generalmente son normales^{4,5}.

- Tirosinemia tipo 3 (OMIM #276710): es la forma menos frecuente. Presenta deficiencia de la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD), cuyo gen se localiza en el cromosoma 12q24-qter. Está causada por mutaciones bialélicas en el gen HPD que codifica la enzima que cataliza la conversión de HPPD a ácido homogentísico, el segundo paso de la vía catabólica de la tirosina. La enzima es expresada principalmente en el hígado y el riñón. Presenta un amplio espectro en el fenotipo, desde asintomáticos detectados por tamiz neonatal hasta alteraciones neurológicas (déficit intelectual, ataxia, convulsiones)^{2,4-6}.
- Tirosinemia transitoria del recién nacido: es un trastorno benigno, frecuente, sobre todo en niños prematuros y pequeños para la edad gestacional, que se detecta en el tamiz neonatal. Se caracteriza por la inmadurez de la HPPD, una ingesta elevada de fenilalanina y tirosina, y una deficiencia relativa de ácido ascórbico. Normalmente desaparece después de los 2 meses de edad⁷.

EN TODO EL MUNDO, LA PREVALENCIA GLOBAL DE LA TH1 ES DE 1:100,000-1:200,000 RECIÉN NACIDOS VIVOS (TA 100%)

En ciertas zonas del norte de Europa y Canadá es más frecuente. La mayor incidencia de TH1 se encuentra en la región de Saguenay-Lac-St-Jean (provincia de Quebec, Canadá), donde 1:1846 niños tienen TH1 y 1:22 individuos son portadores de un alelo de la enfermedad.

Un segundo grupo de mutaciones de TH1 se encuentra en Escandinavia, en la población finlandesa de Pohjanmaa, donde 1:5000 personas se ven afectadas por TH1, mientras que la incidencia general en Finlandia es de 1:60,000^{1,8}.

EN MÉXICO SE DESCONOCE LA EPIDEMIOLOGÍA POR LA FALTA DE TAMIZ NEONATAL OBLIGATORIO PARA TH1, POR LO CUAL NO EXISTE UN REGISTRO; SIN EMBARGO, EXISTEN SERIES DE CASOS REPORTADOS (TA 100%)

De acuerdo con el reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía e Informática (INEGI) en 2022, se estima que en México ocurren anualmente 1.8 millones de nacimientos, por lo que, considerando la prevalencia global (1:100,000), cada año al menos 18 recién nacidos tendrán TH1⁸⁻¹⁰.

Existen publicaciones aisladas sobre la detección de errores innatos del metabolismo intermedio en

cohortes de centros de referencia. La más grande es la del Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría, en la cual se reportan 924 pacientes en 33 años, de los que se encontraron 25 con TH1 y 2 con tirosinemia tipo 3¹¹.

LA TH1 ESTÁ CAUSADA POR LA DEFICIENCIA DE LA ENZIMA FAH, RESULTANDO EN LA ACUMULACIÓN DE METABOLITOS TÓXICOS CAUSANTES DE DAÑO HEPÁTICO, RENAL Y NEUROLÓGICO (TA 100%)

La tirosina es un aminoácido no esencial derivado tanto de la ingestión dietética como del catabolismo de proteínas tisulares o de la hidroxilación de la fenilalanina. Es un precursor en la síntesis de catecolaminas, hormonas tiroideas y melanina.

La TH1 está causada por el defecto enzimático de FAH, lo que provoca acumulación de metabolitos, como los ácidos maleilacetoacético y fumarilacetoacético, en sangre y orina, que causan toxicidad renal y hepática, y de succinilacetona y succinilacetoacetato, que producen efectos sistémicos y locales, como la inhibición de la δ -aminolevulinato dehidratasa y de la metionina adenosiltransferasa, provocando acumulación de ácido 5- δ -aminolevulínico, potente neurotóxico.

La acumulación de los metabolitos intermedios provoca vasoconstricción de las arteriolas aferentes renales por el incremento local de adenosina y de monofosfato de adenosina cíclico, induciendo incremento de la renina y daño isquémico crónico de la nefrona. La succinilacetona es un potente inhibidor de la enzima porfobilinógeno sintetasa o 4- δ -aminolevulínico deshidratasa, enzima que cataliza la síntesis del porfobilinógeno a partir de ácido δ -aminolevulínico en la ruta de biosíntesis del grupo hemo, provocando una marcada acumulación, que se ha asociado a neurotoxicidad en la porfiria aguda intermitente¹²⁻¹⁴ (Fig. 1).

Cuadro clínico

EL ESPECTRO CLÍNICO DE LA TH1 ES AMPLIO: SE MANIFIESTA DESDE UNA FORMA AGUDA CON HEPATOPATÍA GRAVE Y COAGULOPATÍA EN EDADES TEMPRANAS HASTA FORMAS SUBAGUDAS O CRÓNICAS CON ENFERMEDAD HEPÁTICA PROGRESIVA, ALTERACIONES RENALES Y CRISIS NEUROLÓGICAS EN NIÑOS MAYORES (TA 100%)

La TH1 se caracteriza por ser una enfermedad que afecta varios órganos, pues da lugar a

hepatopatía progresiva, alteraciones renales y trastornos neurológicos¹⁵⁻¹⁷.

La forma aguda se presenta en más de la mitad de los casos y los síntomas se manifiestan antes de los 6 meses de edad (el 31% en menores de 2 meses)^{17,18}. Se caracteriza por insuficiencia hepática aguda en un 93%, predominando la coagulopatía; los signos más frecuentes son hepatomegalia (80-94%), esplenomegalia (28-33%), ascitis con o sin peritonitis bacteriana espontánea (40%) e ictericia (28%). El pronóstico es malo; sin tratamiento, el 70-90% de los pacientes fallecen antes de los 2 años^{15,17-21}.

La forma subaguda de la TH1 se presenta en el 18-33% de los casos y se manifiesta entre los 6 y 12 meses de edad con falla para crecer, hepatoesplenomegalia, ictericia, melena y raquitismo; en los exámenes de laboratorio se encuentran transaminasemia y coagulopatía. Las manifestaciones hepáticas son menos graves que en la forma aguda, pero en algunos casos puede existir hepatocarcinoma^{16,18,19}.

En la presentación crónica, las principales manifestaciones son hepáticas y renales, además de que puede estar complicada con crisis neurológicas y cardiomiopatía. La disfunción hepática es progresiva, dando lugar a cirrosis hepática, y muchos pacientes desarrollan hepatocarcinoma. La disfunción tubular renal da como resultado raquitismo hipofosfatémico^{20,22,23}.

TODO PACIENTE CON TH1 TIENE RIESGO DE DESARROLLAR HEPATOCARCINOMA (TA 100%)

La acumulación de fumarilacetoacetato ocasiona estrés oxidativo y apoptosis en el hepatocito, produciendo cirrosis y posteriormente hepatocarcinoma, o en ocasiones hepatoblastoma y formas mixtas¹⁵. Se puede presentar a cualquier edad, pero el pico de incidencia es a los 4-5 años. La presentación clínica es insidiosa, por lo que se sugiere en todo caso sospechar y realizar una medición de alfa-fetoproteína y un estudio de imagen^{21,24}.

LA TH1 SE MANIFIESTA CON AFECTACIÓN TUBULAR PROXIMAL QUE ORIGINA SÍNDROME DE FANCONI Y RAQUITISMO. EN LAS FORMAS AVANZADAS PUEDE EXISTIR PROGRESIÓN A GLOMERULOESCLEROSIS O NEFROCALCINOSIS, QUE PUEDEN EVOLUCIONAR A FALLA RENAL CRÓNICA Y REQUERIR TRASPLANTE RENAL (TA 93%, PA 7%)

Las manifestaciones renales son variadas, incluyendo acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi

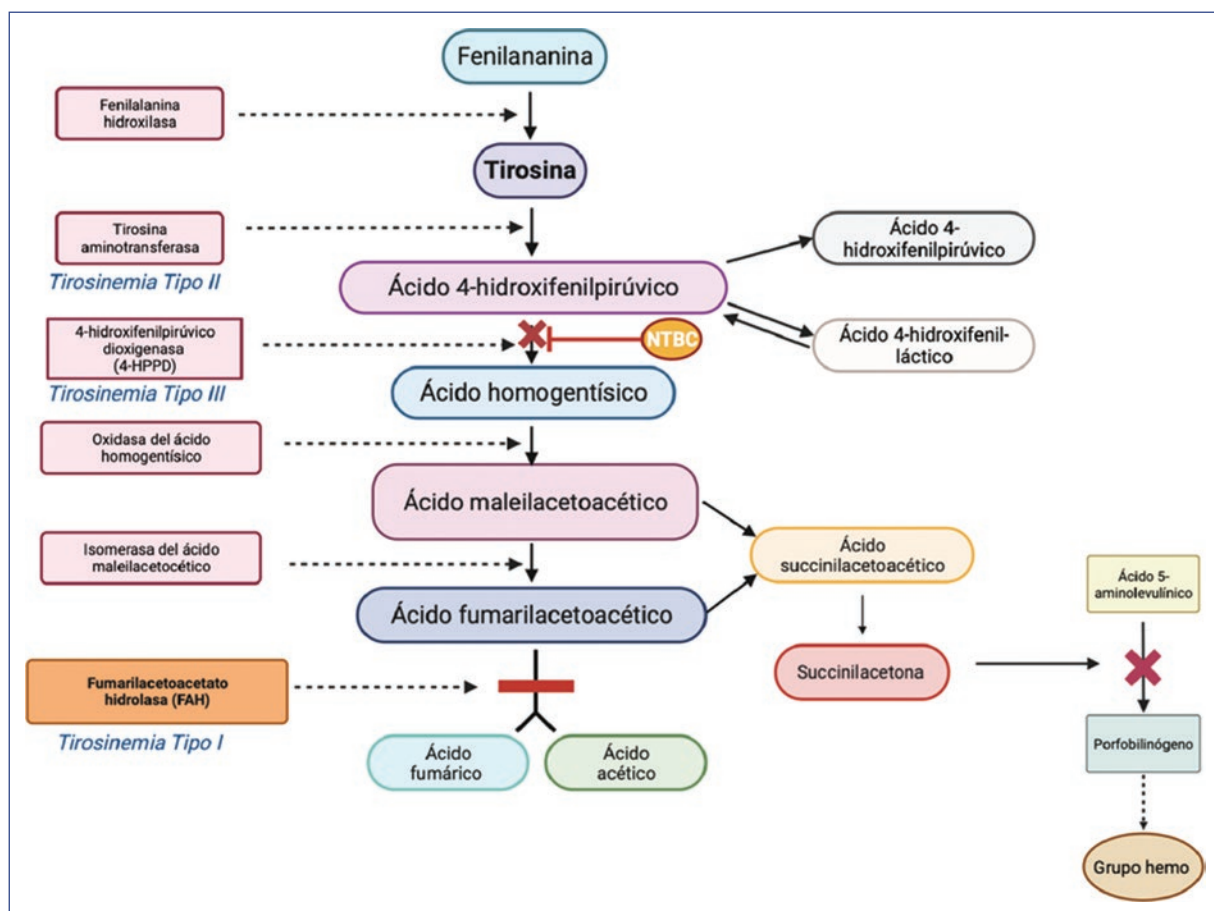


Figura 1. Ruta metabólica de la tirosina. NTBC: 2-(2-nitro-4-trifluorometilbenzoyl)-1,3-ciclohexanediona (nitisinona) (adaptada de L. Sniderman King³ and R. Najafi⁶).

(aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia) y raquitismo hipofosfémico secundario, así como hipertensión arterial sistémica. Otras complicaciones tardías son glomeruloesclerosis, nefrocalcinosis y enfermedad renal crónica^{21,24,25}.

LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES DE LA TH1 SON LA NEUROPATÍA Y LAS CRISIS NEUROLÓGICAS O PSEUDOPORFIRIA, PRESENTES EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO NUTRICIONAL Y MÉDICO O ANTE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON NITISINONA (TA 73%, PA 27%)

Las crisis neuropáticas se caracterizan por dolor en las piernas o abdominal, usualmente acompañado de vómito e íleo. Existe hipertonía típicamente axial, que varía en gravedad, desde una leve resistencia a la flexión del cuello hasta una postura de opistótonos. También ocurre una neuropatía motora aguda ascendente, que puede progresar a parálisis con dificultad

respiratoria que requiere ventilación mecánica. En algunos casos ocurren episodios de automutilación, como mordeduras o laceraciones de la lengua, o bruxismo grave que causa avulsión de los dientes^{12,17,20,26}.

LOS PACIENTES CON TH1 PUEDEN PRESENTAR COMPROMISO DE LA FUNCIÓN COGNITIVA, TENER UN COEFICIENTE INTELECTUAL POR DEBAJO DE LO NORMAL, RETRASO EN EL DESARROLLO PSICOMOTOR Y ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA Y SOCIAL, INDEPENDIENTEMENTE DEL USO TEMPRANO O TARDÍO DE NITISINONA (TA 100%)

Existe controversia sobre si el deterioro cognitivo forma parte de la evolución natural de la enfermedad o es secundario al uso de nitisinona. Los problemas cognitivos, sociales y de salud mental en pacientes con TH1 requieren futuras investigaciones con respecto a la discapacidad neurocognitiva y sus mecanismos²⁶⁻³⁰.

EL DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON TH1 REQUIEREN UN EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO (TA 92%, PA 8%)

El equipo multidisciplinario debe tener como objetivo la atención integral de los pacientes en las distintas etapas de la vida^{21,26,31} (Tabla 1).

Laboratorio, estudios de imagen, e histología

LOS EXÁMENES BÁSICOS ANTE LA SOSPECHA DE TIROSINEMIA SON BIOMETRÍA HEMÁTICA, PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA Y RENAL, ELECTROLITOS SÉRICOS Y URINARIOS, GASOMETRÍA, AMONIO Y ALFA-FETOPROTEÍNA, Y TAMIZ METABÓLICO AMPLIADO QUE INCLUYA LA CUANTIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS Y SUCCINILACETONA EN SANGRE (TA 100%)

En los pacientes con datos de síndrome colestásico, hepatitis fulminante o hepatitis crónica se debe valorar la función hepática con pruebas de inflamación (aspartato transaminasa y alanina aminotransferasa), excreción (fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transpeptidasa) y síntesis (tiempo de protrombina [TP], International Normalized Ratio [INR] por sus siglas en inglés, albúmina), así como biometría hemática para valorar hiperesplenismo o datos de infección. En los pacientes con detención del crecimiento, desnutrición, vómitos y diarrea es importante realizar química sanguínea (glucosa, creatinina, perfil lipídico, electrolitos séricos), gasometría y amonio para valorar el compromiso renal o la posibilidad de otras enfermedades metabólicas. La succinilacetona y la alfa-fetoproteína se deben determinar ante la sospecha de tirosinemia^{19,21-23,25,32}.

EL TAMIZ METABÓLICO NEONATAL SE DEBE REALIZAR EN TODO NIÑO EN LOS PRIMEROS DÍAS DE LA VIDA Y TIENE QUE INCLUIR LA CUANTIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS, ACILCARNITINAS Y SUCCINILACETONA EN SANGRE SECA EN PAPEL DE FILTRO (TA 100%)

La importancia de realizarlo es que pueden detectarse algunas enfermedades metabólicas congénitas, como galactosemia, tirosinemia, alteraciones del ciclo de la urea, acidemias orgánicas, defectos de beta-oxidación y otras aminoacidopatías. Sin embargo, esta prueba solo es de detección, por lo que requiere siempre estudios confirmatorios. Hay que recordar que en México existe una enorme variabilidad de paneles de

detección de enfermedades metabólicas en las distintas instituciones públicas y privadas, por lo cual, ante cualquier sospecha, se deberá solicitar el tamiz metabólico específico.

En aquellos pacientes con sintomatología sugestiva de enfermedad metabólica, hepatomegalia, colestasis neonatal, hepatitis aguda, subaguda o crónica, hipotonía, crisis convulsivas, deterioro neurológico, acidosis tubular renal, síndrome de Fanconi, raquitismo, falla del crecimiento o desnutrición, es necesario realizar un tamiz metabólico completo, independientemente de la edad^{9,33}.

LA ELEVACIÓN DE TIROSINA, METIONINA, FENILALANINA O ALFA-FETOPROTEÍNA SUGIERE TH1, Y LA PRESENCIA EN ORINA DE SUCCINILACETONA, HIDROXIFENILPIRUVATO, HIDROXIFENILACETATO, ÁCIDO 5- δ -AMINOLEVULÍNICO O ÁCIDO FENÓLICO REFUERZA EL DIAGNÓSTICO, YA QUE ESTOS METABOLITOS NORMALMENTE NO EXISTEN EN LA ORINA³⁴ (TA 100%)

LOS VALORES AUMENTADOS DE TIROSINA Y OTROS AMINOÁCIDOS, COMO METIONINA Y FENILALANINA, SON INESPECÍFICOS Y PUEDEN ESTAR PRESENTES EN OTRAS HEPATOPATÍAS Y DIVERSAS CONDICIONES (NUTRICIÓN PARENTERAL, INMADUREZ, CONSUMO DE FÓRMULAS HIPERPROTEICAS, FÓRMULAS EXTENSAMENTE HIDROLIZADAS Y DE AMINOÁCIDOS, DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LA METIONINA), ASÍ COMO EN LA TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO (TA 67%, PA 33%)

Los niveles de tirosina no son sensibles ni específicos por estar también elevados en otras patologías que se acompañan de daño hepático. Además, en algunos recién nacidos con tirosinemia pueden estar normales en las primeras 48 horas de vida, por lo cual no es un marcador. El encontrarlos elevados siempre se requerirá una prueba confirmatoria con la medición de succinilacetona²¹.

LA PRESENCIA DE SUCCINILACETONA ELEVADA POR ESPECTROMETRÍA DE MASAS EN TÁNDEM ES PATOGNOMÓNICA DE TIROSINEMIA (TA 87%, PA 7%, I 7%)

La succinilacetona se considera el marcador más sensible y específico para el diagnóstico, y por ello el American College of Medical Genetics and

Tabla 1. Equipo multidisciplinario implicado en el diagnóstico y el tratamiento de la tirosinemia tipo 1

Especialidad	Implicación
Pediatría	Tamiz metabólico, evaluación integral, referencia oportuna
Gastroenterología	Estudio, seguimiento, prevención de complicaciones y tratamiento con nitisinona
Errores innatos del metabolismo	Estudio, seguimiento, prevención de complicaciones y tratamiento con nitisinona
Nutrición con especialidad en errores innatos del metabolismo	Evaluación y seguimiento del estado nutricional, orientación alimentaria específica para restricción de fenilalanina y tirosina con cálculo de plan nutricional
Genética	Confirmación diagnóstica mediante estudio molecular, asesoramiento genético, decisiones reproductivas informadas, detección de portadores y otros afectados
Nefrología	Estudio, diagnóstico y tratamiento de complicaciones renales
Neurología	Estudio de coeficiente intelectual, diagnóstico y tratamiento de crisis neurológicas, manejo de estatus epiléptico
Neuropsicología	Estudio de coeficiente intelectual, evaluación neurocognitiva, apoyo al paciente y familiares
Oftalmología	Evaluación corneal
Cardiología	Evaluación y seguimiento de complicaciones (miocardiopatía hipertrófica e hipertensión arterial sistémica)
Urgencias y terapia intensiva	Manejo de crisis neurológicas por suspensión de nitisinona o por evolución natural de la enfermedad
Trabajo social	Evaluación de los ámbitos del círculo familiar, red de apoyo
Soporte para la calidad de vida	Evaluación de la calidad de vida y el entorno familiar, cuidados paliativos
Trasplante	Evaluación de la necesidad oportuna de trasplante hepático
Laboratorio especializado	Pruebas de diagnóstico y seguimiento

Genomics recomienda que sea medida como primer marcador²¹.

LOS PARÁMETROS QUE HAY QUE DETERMINAR PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL SON EL DÍMERO D, EL FIBRINÓGENO, LOS REACTANTES DE FASE AGUDA, EL PERFIL DE HIERRO, LA ALFA-1-ANTITRIPSINA, LA CERULOPLASMINA, EL COBRE EN SANGRE Y ORINA, Y LA LIPASA ÁCIDA (TA 93%, PA 7%)

En este tipo de pacientes siempre está indicado determinar estos parámetros para poder establecer un diagnóstico diferencial: el perfil de hierro (transferrina, saturación de hierro y ferritina), para descartar la presencia de una enfermedad autoinmunitaria gestacional; la alfa-1-antitripsina, para valorar la deficiencia de esta; la ceruloplasmina y el cobre en sangre y orina, para la enfermedad de Wilson; la lipasa ácida, para la deficiencia de esta; el dímero D y el fibrinógeno, para valorar la presencia de coagulopatía (coagulación intravascular diseminada); y los reactantes de fase aguda, para la presencia de infecciones^{35,36}.

LA ULTRASONOGRAFÍA ABDOMINAL (USG) CON DOPPLER DE HÍGADO SE DEBE SOLICITAR PARA VALORAR COMPLICACIONES COMO HIPERTENSIÓN PORTAL, DAÑO HEPÁTICO Y PRESENCIA DE HEPATOCARCINOMA, MIENTRAS QUE LA SERIE ÓSEA (HUESOS LARGOS Y TÓRAX/PELVIS) SE SOLICITA PARA VALORAR LA PRESENCIA DE RAQUITISMO (TA 100%)

El USG abdominal es importante porque permite valorar la ecogenicidad del hígado y las características de la vía biliar, el bazo y los riñones, así como la presencia de masas, y con Doppler es útil para la evaluación del todo sistema vascular y la detección de colaterales³⁵⁻³⁸.

LA BIOPSIA HEPÁTICA SE DEBE REALIZAR PARA VALORAR EL DAÑO HEPÁTICO Y PARA ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (TA 100%)

La biopsia siempre debe hacerse para estadificar el daño hepático producido por la enfermedad. Aunque los hallazgos son inespecíficos, aporta valiosa

información sobre el grado de fibrosis o cirrosis, y además es útil para el diagnóstico diferencial de otras patologías, tales como deficiencia de lipasa ácida lisosomal, mucopolisacaridosis, síndrome de Zellweger, enfermedad de Wilson, enfermedad aloinmunitaria gestacional, hemocromatosis, deficiencia de alfa-1-antitripsina y glucogenosis, entre otras³⁵⁻³⁸.

Genética

EL ANÁLISIS MOLECULAR DEBE REALIZARSE EN TODOS LOS CASOS CON ALTA SOSPECHA CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE TH1 (TA 100%)

El análisis molecular dirigido mediante secuenciación tipo Sanger del gen FAH es útil para un asesoramiento genético preciso. De igual manera, ayuda para el diagnóstico prenatal en las familias que lo requieran, así como para la detección de portadores y la toma de decisiones reproductivas informadas³⁹. Cabe destacar que también debe realizarse en aquellos pacientes con presencia de tirosinemia, a pesar de estar asintomáticos²¹.

El gen FAH se localiza en el cromosoma 15q23 y está compuesto por 14 exones. En todo el mundo, se han identificado aproximadamente 100 mutaciones diferentes implicadas en la TH1. Algunas variantes son comunes debido a efectos fundadores²³. En México, existen pocos reportes de pacientes en quienes se haya identificado el genotipo causante de la enfermedad³⁹.

No hay una correlación clara entre el genotipo del paciente y la gravedad de la presentación clínica. El consenso canadiense recomienda realizar estudios moleculares del gen FAH para confirmar el diagnóstico, pero el tratamiento no debe retrasarse mientras se esperan los resultados^{21,40}.

EL ASESORAMIENTO GENÉTICO ES DE VITAL IMPORTANCIA DEBIDO A QUE LA ENFERMEDAD TIENE UNA HERENCIA AUTOSÓMICA RECESIVA (TA 100%)

El asesoramiento genético es el proceso mediante el cual se proporciona información tanto al paciente como a sus familiares sobre la naturaleza, la forma de herencia y las implicaciones de las enfermedades de origen genético, con el objetivo de ayudarles a entender y tomar decisiones médicas y personales informadas. Es de suma importancia en la TH1 debido a su herencia de tipo autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia del 25% para otro hijo o hija afectados^{41,42}.

En dos estudios realizados en México se encontró que el antecedente de consanguinidad en los casos

reportados fue desde casi el 19%, en 3 de 16 familias (2014), hasta el 25%, en 2 de 8 familias (2019). En un reporte de Turquía se observó en el 63% (24 de 38 familias)^{17,19,39}.

Otra parte importante del consejo genético es que, en caso de contar con ambas variantes patogénicas caracterizadas, debe extenderse el análisis genético a los familiares de primer grado, para detectar portadores en familiares con riesgo, y realizar pruebas prenatales en caso de un embarazo con riesgo elevado para TH1³⁰.

Tratamiento nutricional

TRAS ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO, EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL DEBERÁ INICIARSE DE INMEDIATO, ESENCIALMENTE CON LA SUSPENSIÓN DE FENILALANINA Y DE TIROSINA Y EL APOORTE ENERGÉTICO NECESARIO PARA EVITAR EL CATABOLISMO ENDÓGENO (TA 93%, PA 7%)

Durante el evento agudo se deben realizar las intervenciones necesarias para frenar o evitar el catabolismo endógeno; la suspensión de proteínas no debe exceder las 48 horas. El aporte energético deberá ser del 120% de los requerimientos para la edad, mediante módulos de hidratos de carbono y lípidos. Si las condiciones clínicas del paciente lo permiten, se puede realizar la introducción de alimentos médicos libres de fenilalanina y tirosina con el objetivo de alcanzar un aporte proteico de 1.5-2.5 g/kg/día^{21,43}.

La reintroducción de proteína intacta se puede hacer de manera paulatina desde 0.25-0.5 g/kg/día; esta introducción se debe realizar incluso con nutrición parenteral. La leche humana no está contraindicada, por lo que se puede utilizar como fuente de proteína intacta para cubrir las recomendaciones diarias de fenilalanina y tirosina en los lactantes^{21,44}.

EL TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE LOS PACIENTES ESTABLES SE DEBE PRESCRIBIR DE ACUERDO CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FENILALANINA Y TIROSINA, ASEGURANDO EL APOORTE PROTEICO Y ENERGÉTICO ADECUADO DURANTE LAS ETAPAS DE CRECIMIENTO (TA 100%)

Durante el periodo estable se debe continuar con la restricción de fenilalanina y tirosina descrita para la edad⁴⁵. El objetivo es mantener el nivel de tirosina < 500 µmol/l y la fenilalanina en 20-80 µmol/l. Los requerimientos energéticos y de líquidos se deben establecer de acuerdo con la edad del paciente.

El aporte proteico es dependiente del paciente y puede ser mayor que las recomendaciones para la edad, 1.5-2.5 g/kg/día; para cubrirlo, es indispensable el uso de alimentos médicos libres de fenilalanina y tirosina (fórmulas especiales). Si las concentraciones plasmáticas de fenilalanina son $< 20 \mu\text{mol/l}$, se debe aumentar la cantidad de proteína intacta de la dieta, y si continúan bajas después de la modificación dietética puede ser necesaria la administración de suplementos de fenilalanina de 20 mg/kg/día (dosis mayores pueden incrementar los niveles de tirosina)^{15,21-23,42,46}.

DURANTE UNA EXACERBACIÓN CON CRISIS NEUROPÁTICA O EN LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA ES ESENCIAL RESTRINGIR AL 100% LA PROTEÍNA, NO MÁS DE 48 HORAS, CON LA REINTRODUCCIÓN PAULATINA DE ALIMENTOS LIBRES DE FENILALANINA Y TIROSINA, Y UN APORTE ALTO DE HIDRATOS DE CARBONO (TA 100%)

En una crisis neuropática, el aporte energético debe ser por lo menos de 120 kcal/kg/día en los lactantes y 100 kcal/kg/día en los niños para evitar el catabolismo endógeno. En el caso de la proteína, se pueden seguir las pautas establecidas en el tratamiento al diagnóstico, para evitar el catabolismo; es indispensable que la suspensión de las proteínas no exceda las 48 horas. El 65-75% del valor energético total debe provenir de hidratos de carbono. Se puede administrar glucosa intravenosa de acuerdo con los requerimientos según la edad^{21,42}.

Tratamiento médico

LA DOSIS INICIAL DE NITISINONA RECOMENDADA ES DE 1 MG/KG/DÍA, ADMINISTRADA POR VÍA ORAL, EN UNA O DOS TOMAS. EN CASO DE FALLA HEPÁTICA AGUDA PUEDE INICIARSE CON 2 MG/KG/DÍA (TA 100%)

La administración de la nitisinona en una o dos tomas no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a efectividad, con la ventaja de que una sola toma puede mejorar el apego al tratamiento^{47,48}. En caso de falla hepática aguda se ha sugerido iniciar con 2 mg/kg/día²¹. La dosis inicial de nitisinona puede oscilar entre 1 y 2 mg/kg/día, ajustándose posteriormente para alcanzar la dosis mínima efectiva, estimada entre 0.36 y 0.63 mg/kg/día. El ajuste de la dosis puede realizarse considerando los niveles de succinilacetona en sangre seca en papel de filtro, que deben mantenerse dentro de intervalos normales, preferiblemente

$< 0.6 \mu\text{mol/l}$ ^{21,49,50}, y de creatinina en orina, que deben ser $< 0.5 \text{ mmol/mol}$ ⁵¹.

Durante el tratamiento con nitisinona es crucial mantener los niveles de tirosina $< 500 \mu\text{mol/l}$ y los de fenilalanina en 20-80 $\mu\text{mol/l}$. Estos niveles están directamente vinculados a la adherencia a las recomendaciones dietéticas de ingesta de proteínas y restricción de fenilalanina y tirosina, así como a la dosis del medicamento, dado que la nitisinona eleva la tirosina al bloquear el primer paso en la vía metabólica de este aminoácido^{21,51}.

LA CUANTIFICACIÓN DE NITISINONA EN SANGRE ES UN PARÁMETRO FUNDAMENTAL PARA AJUSTAR LA DOSIS MÍNIMA (TA 100%)

Se recomienda cuantificar la nitisinona en sangre para individualizar la dosis mínima útil. La medición se debe hacer una semana después de iniciar el tratamiento. Los valores terapéuticos se encuentran entre 45 y 50 $\mu\text{mol/l}$ en plasma⁴⁸ y entre 15 y 24.9 $\mu\text{mol/l}$ en muestras de gota de sangre seca en papel de filtro^{49,51}.

Los métodos utilizados para medir estos niveles han sido la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, la electroforesis capilar con detección fotométrica y la cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem^{15,47}.

LA NITISINONA PUEDE REVERTIR EL DAÑO RENAL ASOCIADO A LA TIROSINEMIA (TA 77%, PA 8%, PD 15%)

El tratamiento temprano con nitisinona y la restricción dietética de fenilalanina y tirosina se han asociado con la recuperación o la prevención de la tubulopatía asociada a la tirosinemia^{21,49}. No obstante, en el seguimiento de algunos pacientes se ha observado que a pesar del tratamiento con nitisinona persistieron con disfunción tubular, pero sin afección en la filtración glomerular, probablemente influenciado por la edad de inicio del tratamiento. También se ha reportado que mejora la función renal postrasplante⁴⁷.

LA NITISINONA NUNCA DEBE SUSPENDERSE DE MANERA ABRUPTA, PUESTO QUE PODRÍA PRODUCIRSE UNA CRISIS NEUROPÁTICA QUE GENERALMENTE TIENE UNA ELEVADA MORTALIDAD (TA 100%)

Las crisis de pseudoporfiria se desencadenan secundariamente a la elevación de la succinilacetona, que provoca un bloqueo en la actividad de la deshidratasa del ácido δ -aminolevulínico en la biosíntesis del hemo.

Tabla 2. Seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes con tirosinemia

Evaluación inicial	Inicio de terapia	Primer año		1 a 5 años		
Periodicidad		Mensual	Trimestral	Trimestral	Semestral	Anual
Marcador para tirosinemia tipo 1 Succinilacetona urinaria y plasmática Concentración de NTB Aminoácidos en plasma o papel de filtro	*	*	*	*		
Monitorización BHC	*		*			*
Evaluación hepática Alfa-fetoproteína Función hepática: ALT y AST Coagulación: TP/TPT Prealbúmina, albúmina, transferrina Imagen: US, TC o RM (contraste)	*	*	*		*	*
Estudios renales US renal Gasometría, ES, urinarios QS, BUN, calcio y fosfato EGO	*		*		*	*
Evaluaciones especiales Vitamina D, folatos, vitamina B12 Evaluación antropométrica Evaluación del desarrollo Valoración neuropsicológica Oftalmología: lámpara de hendidura Valoración cardiológica Densitometría	*	*	*	*	*	Ver texto Edad escolar * * *

ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; BHC: biometría hemática completa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; EGO: examen general de orina; NTB: nitrosinona; QS: química sanguínea; RM: resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; US: ultrasonido.

Un hallazgo constante es el incremento en la excreción de ácido δ -aminolevulínico y anemia. Es importante mencionar que el reinicio del tratamiento debe ser a la mayor brevedad^{15,21,47,52}.

EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TIROSINEMIA SE RECOMIENDA MONITOREAR DURANTE EL PRIMER AÑO DE FORMA MENSUAL, ENTRE EL PRIMER Y QUINTO AÑOS DE FORMA TRIMESTRAL Y DESPUÉS DE LOS 5 AÑOS DE FORMA ANUAL, CON PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO Y RENAL, ALFA-FETOPROTEÍNA, ELECTROLITOS SÉRICOS Y URINARIOS, SUCCINILACETONA EN SANGRE U ORINA, AMINOÁCIDOS, VITAMINA D Y NITISINONA EN SANGRE. EL ULTRASONIDO HEPÁTICO SE RECOMIENDA CADA 6 MESES (TA 93%, PA 7%)

El seguimiento de los pacientes con TH1 debe ser integral, vigilando el crecimiento y el desarrollo, así como el estado nutricional. También es importante prevenir el catabolismo. Las principales metas del

seguimiento de los pacientes con TH1 son: 1) mantener el bicarbonato, el fosfato y el potasio en límites normales para la edad; 2) mantener la sangre y la orina libres o solo con trazas de succinilacetona; 3) mantener la orina libre o solo con trazas de ácido δ -aminolevulínico; 4) prevenir el raquitismo; y 5) vigilar el estado neurológico y las funciones hepática y renal⁵³ (Tabla 2).

LOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL USO DE NITISINONA SON MÍNIMOS. LOS SÍNTOMAS COMÚNMENTE REFERIDOS CON SU USO SON OCULARES Y ESTÁN MÁS BIEN RELACIONADOS CON EL INCREMENTO DE LA TIROSINA EN PLASMA DEBIDO A UN MAL APEGO A LA DIETA (TA 100%)

En un estudio con 291 pacientes con tirosinemia, en el 0.3-1% ocurrieron convulsiones, hiper- o hipocinesia, cefalea o somnolencia, pero no quedó claramente establecida la relación con el fármaco. También se han referido síntomas gastrointestinales leves, así como trombocitopenia y leucocitopenia transitorias, que no

han obligado a suspender el tratamiento. El desarrollo de la función cognitiva y del coeficiente intelectual parece estar relacionado también con su uso; sin embargo, parece que estos cambios están más en relación con los niveles elevados de tirosina, al igual que ocurre con los síntomas oculares⁴⁶.

EL TRASPLANTE HEPÁTICO ESTÁ INDICADO EN LOS PACIENTES CON TH1 QUE TENGAN EVIDENCIA DE MALIGNIDAD, ENFERMEDAD HEPÁTICA DESCOMPENSADA O FULMINANTE SIN RESPUESTA A LA NITISINONA O SIN DISPONIBILIDAD DE ESTA^{21,54} (TA 100%)

De acuerdo con la base de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS), en los Estados Unidos de América se realizó trasplante hepático aislado en 125 pacientes con TH1 entre 1987 y 2008. Analizando esta serie, es notorio un decremento de los trasplantes de estos niños debido al tratamiento temprano nutricional y médico. La sobrevivencia de los pacientes receptores de trasplante al año fue del 90.4-100% y a los 5 años del 90.4-92.4%⁵⁴.

HASTA LA FECHA NO EXISTE TERAPIA GÉNICA APROBADA EN HUMANOS PARA TRATAR LA TH1 (TA 100%)

Hasta la fecha no existe terapia génica aprobada en humanos para tratar la TH1, pero varios estudios en modelos murinos y porcinos han arrojado resultados favorables e incluso curativos. Se ha demostrado el beneficio de las terapias *ex vivo*, en las cuales se utilizan células cultivadas del modelo animal o células del propio órgano que se exponen a un virus integrador, como el lentivirus o el adenovirus asociado, que contiene una copia normal del gen FAH a sustituir, o que lleva una maquinaria de CRISPR/Cas9 capaz de editar genes *in vivo*. Estos estudios han evidenciado el rescate de la función normal y la cura de la enfermedad, sin aumentar el potencial de carcinoma hepatocelular^{55,56}.

También el modelo *in vivo* ha demostrado beneficios. Este implica la reconstitución de la función metabólica de los hepatocitos y la repoblación del hígado con las células transducidas en ratones^{55,56}.

A pesar de estos resultados alentadores, es necesario realizar más estudios de seguridad, inmunogenicidad y carcinogénesis para aplicar esta terapia en humanos. No obstante, los estudios en animales son altamente prometedores.

Conclusiones

La TH1 es una enfermedad rara que requiere que los médicos de primer contacto, los pediatras y los gastroenterólogos pediatras tengan el conocimiento para sospecharla, diagnosticarla y tratarla, o en su caso para referir a estos pacientes a un centro especializado donde otorguen un tratamiento oportuno que prevenga las complicaciones de esta enfermedad. El presente consenso da una visión general de la enfermedad y las herramientas suficientes para lograr este objetivo.

Financiamiento

El laboratorio Imed Orphan México financió la logística de este consenso.

Conflicto de intereses

El laboratorio Imed Orphan México contribuyó en la logística de este consenso, pero no participó de ninguna manera en el posicionamiento de los enunciados.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Äärelä L, Hiltunen P, Soini T, Vuorela N, Huhtala H, Nevalainen PI, et al. Type 1 tyrosinemia in Finland: a nationwide study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:281.
2. Kahraman AB, Akar HT, Güleray Lafci N, Yıldız Y, Tokatlı A. Novel cranial imaging findings and a splice-site variant in a patient with tyrosinemia type III, and a summary of published cases. *Mol Syndromol*. 2022;13:193-9.
3. Sniderman King L, Trahms C, Scott CR. Tyrosinemia type I. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, editores. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington; 2017. p. 1993-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>

4. Beyzaei Z, Nabavizadeh S, Karimzadeh S, Geramizadeh B. The mutation spectrum and ethnic distribution of non-hepatorenal tyrosinemia (types II, III). *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:424.
5. Dalili S, Talea A, Aghajany-Nasab M, Alirezapour Asl, Miandoab N, Koohmanae S, et al. Clinical features and laboratory diagnosis of aminoacidopathies: a narrative review. *Arch Neurosci.* 2023;10:e136721.
6. Najafi R, Mostofizadeh N, Hashemipour M. A case of tyrosinemia type III with status epilepticus and mental retardation. *Adv Biomed Res.* 2018;7:7.
7. Zea-Rey AV, Cruz-Camino H, Vázquez-Cantú DL, Gutiérrez-García VM, Santos-Guzmán J, Cantú-Reyna C. The incidence of transient neonatal tyrosinemia within a Mexican population. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2017;5:232640981774423.
8. Morrow G, Tanguay RM. Biochemical and clinical aspects of hereditary tyrosinemia type 1. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:9-21.
9. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, Vela-Amieva M. Caracterización de errores innatos del metabolismo intermediario en pacientes mexicanos. *An Pediatr.* 2014;80:310-6.
10. Registro de Nacimientos México 2022. (Consultado el 10-12-2023.) Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/saladeprensa/noticia.html?i-d=8456#:~:text=La%20informaci3n%20que%20integra%20la,1%20891%20388%20nacimientos%20registrados>.
11. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Vela-Amieva M, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, López-Mejía L, et al. A review of disparities and unmet newborn screening needs over 33 years in a cohort of Mexican patients with inborn errors of intermediary metabolism. *Int J Neonatal Screen.* 2023;9:59.
12. Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Guillén-López S, Fernández-Lainez C, et al. Neurologic crises after interruption of nitisinone in a tyrosinemia patient: case report. *Acta Pediatr Mex.* 2017;38:322-9.
13. Ardila S, Echeverri OY, Guevara J, Espinosa E, Barrera LA. Tirosinemia de tipo I, aciertos y errores. *Pediatría (Bucur).* 2014;47:55-9.
14. García Romero R, Gómez López R, García Puig R, Arellano M, Gutiérrez A, Ribes A, et al. Tirosinemia tipo I: dos formas atípicas de presentación clínica. *Acta Pediatr Esp.* 2006;64:286-9.
15. Van Ginkel WG, van Vliet D, van der Goot E, Faassen MHJR, Vogel A, Heiner-Fokkema MR, et al. Blood and brain biochemistry and behaviour in NTBC and dietary treated tyrosinemia type 1 mice. *Nutrients.* 2019;11:2486.
16. Halac U, Dubois J, Mitchell GA. The liver in tyrosinemia type I: clinical management and course in Quebec. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:75-83.
17. Aktuglu Zeybek AC, Kiykim E, Soyucen E, Cansever S, Altay S, Zubarioglu T, et al. Hereditary tyrosinemia type 1 in Turkey: twenty year single-center experience. *Pediatr Int.* 2015;57:281-9.
18. Megdadi NA, Almgad AK, Alakil MO, Alqiam SM, Rababah SG, Dwari MA. Hereditary tyrosinemia type 1 in Jordan: a retrospective study. *Int J Pediatr.* 2021;2021:1-8.
19. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol.* 2014;13:265-72.
20. Hajji H, Imbard A, Spraul A, Taibi L, Barbier V, Habes D, et al. Initial presentation, management and follow-up data of 33 treated patients with hereditary tyrosinemia type 1 in the absence of newborn screening. *Mol Genet Metab Rep.* 2022;33:100933.
21. Chinsky JM, Singh R, Ficioglu C, van Karnebeek CDM, Grompe M, Mitchell G, et al. Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations. *Genet Med.* 2017;19:1-16.
22. de Laet C, Dionisi-Vici C, Leonard JV, McKiernan JP, Mitchell G, Monti L, et al. Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:8.
23. Couce ML, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou A, Blasco J, Bueno MA, Dalmau J, et al. Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia. *An Pediatr (Engl Ed).* 2010;73:e1-4.
24. Van Ginkel WG, Van Vliet D, Burgerhof JGM, De Blaauw P, Rubio-González ME, Heiner-Fokkema MR, et al. Presumptive brain influx of large neutral amino acids and the effect of phenylalanine supplementation in patients with tyrosinemia type 1. *PLoS One.* 2017;12:e0185342.
25. Ibarra-González I, Ridaura-Sanz C, Fernández-Lainez C, Guillén-López S, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M. Hepatorenal tyrosinemia in Mexico: a call to action. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:147-56.
26. van Vliet K, van Ginkel WG, Jahja R, Daly A, MacDonald A, Santra S, et al. Neurocognitive outcome and mental health in children with tyrosinemia type 1 and phenylketonuria: a comparison between two genetic disorders affecting the same metabolic pathway. *J Inher Metab Dis.* 2022;45:952-62.
27. Geppert J, Stinton C, Freeman K, Fraser H, Clarke A, Johnson S, et al. Evaluation of pre-symptomatic nitisinone treatment on long-term outcomes in tyrosinemia type 1 patients: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:154.
28. García MI, de la Parra A, Arias C, Arredondo M, Cabello JF. Long-term cognitive functioning in individuals with tyrosinemia type 1 treated with nitisinone and protein-restricted diet. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;11:12-6.
29. van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronse FJ. Long-term outcomes and practical considerations in the pharmacological management of tyrosinemia type 1. *Pediatr Drugs.* 2019;21:413-26.
30. Mayorandan S, Meyer U, Gokcay G, García-Segarra N, Ogier de Baulny H, van Spronsen F, et al. Cross-sectional study of 168 patients with hepatorenal tyrosinaemia and implications for clinical practice. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:107.
31. Couce ML, Sánchez-Pintos P, Aldámiz-Echevarría L, Vitoria I, Navas V, Martín-Hernández E, et al. Evolution of tyrosinemia type 1 disease in patients treated with nitisinone in Spain. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e17303.
32. van Vliet K, Rodenburg IL, van Ginkel WG, Lubout CMA, Wolffenbuttel BHR, van der Klauw MM, et al. Biomarkers of micronutrients in regular follow-up for tyrosinemia type 1 and phenylketonuria patients. *Nutrients.* 2019;11:2011.
33. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Reyes-González D, Belmont-Martínez L, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, et al. Inborn errors of intermediary metabolism in critically ill Mexican newborns. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2014;7: 232640981452964.
34. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int.* 2015;57:37-40.
35. Zárate Mondragón F, Monge Urrea F, Imbett Yezpez S. Procedimientos diagnósticos para enfermedad hepática crónica: más allá del lactante. *Acta Pediatr Mex.* 2021;42:212.
36. Moreira-Silva H, Maio I, Bandeira A, Gomes-Martins E, Santos-Silva E. Metabolic liver diseases presenting with neonatal cholestasis: at the crossroad between old and new paradigms. *Eur J Pediatr.* 2019;178:515-23.
37. Karpen SJ. Pediatric cholestasis: epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15:115-9.
38. Zárate Mondragón F, Casas Guzik L, Ayala Germán A. Síndrome colestático. *Acta Pediatr Mex.* 2021;45:260-7.
39. Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Alcántara-Ortogoza MA, González-Del Ángel A, Fernández-Hernández L, Guillén-López S, et al. Mutational spectrum of Mexican patients with tyrosinemia type 1: in silico modeling and predicted pathogenic effect of a novel missense FAH variant. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e937.
40. Yang H, Rossignol F, Cyr D, Laframboise R, Wang SP, Soucy JF, et al. Mildly elevated succinylacetone and normal liver function in compound heterozygotes with pathogenic and pseudodeficient FAH alleles. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;14:55-8.
41. Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K, Caanen B, Cordier C, Courtney E, et al. The global state of the genetic counseling profession. *Eur J Hum Genet.* 2019;27:183-97.
42. Cornejo V. Errores Innatos del Metabolismo de los Aminoácidos. In: Colombo M, Cornejo V, Raiman E, editores. *Errores Innatos en el metabolismo del niño.* 4ta edición. Santiago de Chile: Santiago de Chile: Universitaria, S.A.; 2017. p. 106-7.
43. Cornejo V. Errores innatos del metabolismo de los aminoácidos. En: Colombo M, Cornejo V, Raiman E, editores. *Errores innatos en el metabolismo del niño.* 4.ª ed. Santiago de Chile: Santiago de Chile Universitaria; 2017. p. 106-7.
44. López-Mejía L, Guillén-López S, Vela-Amieva M, Carrillo-Nieto RI. Update on breastfeeding in newborns with inborn errors of intermediary metabolism. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2022;79:141-51.
45. Acosta PB, Matalon KM. Nutrition management of patients with inherited disorders of aromatic amino acid metabolism. En: Acosta PB, editor. *Nutrition management of patients with inherited metabolic disorders.* Sudbury, Massachusetts, USA: Jones and Bartlett; 2010. p. 119-74.
46. van Spronsen FJ, van Rijn M, Meyer U, Das AM. Dietary considerations in tyrosinemia type I. *Adv Exp Med Biol.* 2017;959:197-204.
47. Aktuglu-Zeybek AC, Zubarioglu T. Nitisinone: a review. *Orphan Drugs: Research and Reviews.* 2017;7:25-35.
48. Schlune A, Thimm E, Herebian D, Spiekerkoetter U. Single dose NTBC-treatment of hereditary tyrosinemia type I. *J Inher Metab Dis.* 2012;35:831-6.
49. Larochelle J, Álvarez F, Bussiès JF, Chevallier I, Dallaire L, Dubois J, et al. Effect of nitisinone (NTBC) treatment on the clinical course of hepatorenal tyrosinemia in Québec. *Mol Genet Metab.* 2012;107:49-54.
50. Kienstra NS, van Reemst HE, van Ginkel WG, Daly A, van Dam E, MacDonald A, et al. Daily variation of NTBC and its relation to succinylacetone in tyrosinemia type 1 patients comparing a single dose to two doses a day. *J Inher Metab Dis.* 2018;41:181-6.
51. Fuenzalida K, Leal-Witt MJ, Guerrero P, Hamilton V, Salazar MF, Peña-loza F, et al. NTBC treatment monitoring in Chilean patients with tyrosinemia type 1 and its association with biochemical parameters and liver biomarkers. *J Clin Med.* 2021;10:5832.

52. Önenli Mungan N, Yıldızdaş D, Kır D, Horoz OO, Incecik F, Oktem M, et al. Tyrosinemia type 1 and irreversible neurologic crisis after one month discontinuation of nitisone. *Metab Brain Dis.* 2016;31:1181-3.
53. Larson A. Hereditary tyrosinemia. En: *Nutrition management of inherited metabolic diseases*. Cham: Springer; 2022. p. 189-95.
54. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011;15:400-5.
55. Nicolas CT, VanLith CJ, Hickey RD, Du Z, Hillin LG, Guthman RM, et al. In vivo lentiviral vector gene therapy to cure hereditary tyrosinemia type 1 and prevent development of precancerous and cancerous lesions. *Nat Commun.* 2022;13:5012.
56. Thompson WS, Mondal G, Vanlith CJ, Kaiser RA, Lillegard JB. The future of gene-targeted therapy for hereditary tyrosinemia type 1 as a lead indication among the inborn errors of metabolism. *Expert Opin Orphan Drugs.* 2020;8:245-56.