Caso Clínico

EMBARAZO EN UNA PACIENTE CON TIROSINEMIA TIPO 1 EN TRATAMIENTO CON NITISINONA: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

PREGNANCY IN A PATIENT WITH TYROSINEMIA TYPE 1 ON TREATMENT WITH NITISINONE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Julieta Rafaela De La Cuadra Copetta[a]*
Elisa Dittborn Mayer[a]
Verónica Andrea María Arévalo González[a]
Valentina García Jacques[a]

[a]Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.
Artículo recibido el 27 de junio, 2026. Aceptado en versión corregida el 20 de octubre, 2026.
DOI: 10.52611/confluencia.2026.1877

RESUMEN

Introducción: La tirosinemia hereditaria tipo I es un error innato del metabolismo de baja prevalencia, cuyo pronóstico ha mejorado con el uso de nitisinona y el manejo dietético. La evidencia sobre el embarazo en pacientes con esta tirosinemia es limitada y se basa principalmente en reportes de casos**. Objetivo:** Describir la evolución clínica y el manejo obstétrico de una paciente embarazada con tirosinemia hereditaria tipo I en tratamiento con nitisinona y analizar los hallazgos en relación con la literatura disponible. **Metodología:** Se reporta el caso de una paciente atendida en Chile. Se complementa con una revisión de la literatura tirosinemia hereditaria tipo I, embarazo y tratamiento con nitisinona. **Desarrollo:** Primigesta de 19 años con tirosinemia hereditaria tipo I en tratamiento con nitisinona y dieta restringida. Durante el embarazo suspendió transitoriamente el tratamiento por temor a efectos teratogénicos, reiniciándose tras consejería médica. Evolucionó con amenaza de parto prematuro, compromiso renal transitorio y restricción del crecimiento fetal, requiriendo manejo multidisciplinario y cesárea a las 36 semanas, con recién nacido en buenas condiciones generales. **Discusión:** La continuidad con nitisinona favorece una evolución neonatal adecuada sin evidencias de teratogenicidad. El seguimiento multidisciplinario con controles periódicos permite mitigar riesgos significativos. **Conclusión:** Este caso refuerza la importancia del control metabólico, la adherencia terapéutica y el seguimiento multidisciplinario durante el embarazo. Asimismo, contribuye a la limitada evidencia sobre el uso de nitisinona durante la gestación y destaca la necesidad de generar mayor información que permita orientar el manejo clínico de futuras pacientes.
Palabras clave: Embarazo; Tirosinemias; Errores innatos del metabolismo.

ABSTRACT

Introduction: Hereditary tyrosinemia type I is a rare inborn error of metabolism whose prognosis has improved significantly with the use of nitisinone and dietary management. Evidence regarding pregnancy in patients with hereditary tyrosinemia type I is limited and primarily based on case reports. **Objective:** To describe the clinical course and obstetric management of a pregnant patient with hereditary tyrosinemia type I treated with nitisinone, and to analyze the findings in relation to available literature. **Methods:** We report the case of a patient treated in Chile, complemented by a literature review on hereditary tyrosinemia type I, pregnancy, and nitisinone therapy. **Development:** A 19-year-old primigravida with hereditary tyrosinemia type I, managed with nitisinone and a restricted diet, temporarily discontinued treatment during early pregnancy due to fear of teratogenic effects; therapy was resumed following medical counseling. She developed threatened preterm labor, transient renal impairment, and fetal growth restriction, requiring multidisciplinary management and a cesarean section at 36 weeks. A newborn in good overall condition was delivered. **Discussion:** Continuing nitisinone promotes favorable neonatal outcomes without evidence of teratogenicity. Multidisciplinary follow-up with regular monitoring helps mitigate significant risks. **Conclusion:** This case reinforces the importance of metabolic control, treatment adherence, and multidisciplinary monitoring during pregnancy. Furthermore, it contributes to the limited evidence on nitisinone use during gestation and highlights the need for further research to guide clinical management in future patients.
Key words: Pregnancy; Tyrosinemias; Inborn errors of metabolism.

Cómo citar:
De La Cuadra-Copetta J, Dittborn-Mayer E, Arévalo-González V, García-Jacques V. Embarazo en una paciente con tirosinemia tipo 1 en tratamiento con nitisinona: Reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Conflu [Internet]. 2026 [citado 30 de noviembre 2026];9. Disponible en: https://doi.org/10.52611/confluencia.2026.1877

 *Correspondencia: jdelacuadrac@udd.cl

INTRODUCCIÓN

La Tirosinemia Hereditaria tipo I (HT1 por su sigla en inglés) es un error innato del metabolismo de herencia autosómica recesiva causado por la deficiencia de la enzima Fumarilacetoacetato Hidrolasa (FAH), responsable del último paso de la vía de degradación de la tirosina[1]. La alteración enzimática genera acumulación de metabolitos tóxicos, principalmente succinilacetona, fumarilacetoacetato y maleilacetoacetato, los cuales producen daño progresivo hepático, renal y neurológico[2]. Sin tratamiento oportuno, la enfermedad se asocia a insuficiencia hepática, disfunción tubular renal, crisis neurológicas y un elevado riesgo de carcinoma hepatocelular[1,2].

Históricamente, el manejo de la HT1 se basaba en restricción dietaria de fenilalanina y tirosina, con resultados limitados, por lo que el trasplante hepático constituía la principal alternativa terapéutica para pacientes con enfermedad avanzada[3]. La introducción de la Nitisinona (NTBC) a comienzos de la década de 1990 modificó sustancialmente la historia natural de la enfermedad, al inhibir la enzima 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa y prevenir la formación de metabolitos tóxicos derivados del defecto metabólico subyacente[4,5]. Actualmente, la combinación de NTBC y restricción dietaria constituye el tratamiento de elección y ha demostrado mejorar significativamente la supervivencia, disminuir la progresión de la enfermedad hepática y renal, reducir la incidencia de carcinoma hepatocelular y disminuir la necesidad de trasplante hepático, especialmente cuando el tratamiento se inicia de forma precoz[4-7].

La implementación de programas de pesquisa neonatal mediante la medición de succinilacetona ha permitido identificar pacientes antes de la aparición de manifestaciones clínicas, favoreciendo el inicio temprano del tratamiento y mejores resultados a largo plazo[1,5,7]. Como consecuencia de estos avances diagnósticos y terapéuticos, un número creciente de pacientes con HT1 alcanza actualmente la adolescencia y la adultez, incluyendo mujeres en edad reproductiva[6,8]. No obstante, la experiencia publicada respecto al embarazo en pacientes con HT1 continúa siendo limitada. La información disponible proviene principalmente de reportes aislados de casos y pequeñas series clínicas, debido a la baja prevalencia de la enfermedad y al reducido número de mujeres que han alcanzado la edad fértil desde la introducción de la NTBC[8-10].

Los casos reportados hasta la fecha describen, en general, resultados maternos y perinatales favorables, con continuidad del tratamiento con NTBC durante la gestación y ausencia de evidencia consistente de teratogenicidad asociada al fármaco[8-10]. Sin embargo, persisten interrogantes respecto a los cambios farmacocinéticos de la NTBC durante el embarazo, el control metabólico óptimo de tirosina y fenilalanina, la exposición fetal al medicamento y las implicancias a largo plazo para los recién nacidos expuestos intraútero[9,10].

En Europa se han reportado embarazos exitosos en pacientes con HT1 tratadas con NTBC, incluyendo el primer caso escandinavo reportado por Äärelä et al.[9] y el seguimiento de dos embarazos consecutivos descritos por Zöggeler et al.[10], ambos con resultados neonatales favorables y adecuado desarrollo posterior de los hijos expuestos durante la gestación. En Latinoamérica, Medina et al.[8] reportaron el primer caso de embarazo en una paciente con HT1 tratada con NTBC y dieta restringida en tirosina y fenilalanina, documentando el nacimiento de un recién nacido sano y una evolución neurocognitiva favorable durante el seguimiento posterior. A pesar de estos resultados alentadores, la evidencia disponible sigue siendo insuficiente para establecer recomendaciones robustas respecto al manejo obstétrico de estas pacientes, por lo que cada nuevo caso aporta información relevante para la práctica clínica.

Considerando lo anterior, resulta importante reportar los casos nuevos para contribuir a ampliar el conocimiento sobre el manejo obstétrico de mujeres con HT1. El objetivo de este reporte es describir la evolución clínica y el manejo obstétrico de una paciente primigesta con diagnóstico de HT1, en tratamiento con NTBC. En primera instancia se realiza un resumen del caso clínico reportado con la descripción de la evolución durante la hospitalización. Luego, en la discusión, se realiza un análisis de los hallazgos en relación con la literatura disponible y la discusión de las implicancias clínicas del manejo multidisciplinario.

Al tratarse de un reporte de caso clínico el desarrollo y presentación de los antecedentes se realizaron de acuerdo con los principios éticos aplicables, resguardando en todo momento la confidencialidad y el anonimato de la paciente. La información fue obtenida a partir de la revisión de la ficha clínica institucional posterior a la obtención del consentimiento informado correspondiente.

DESARROLLO

Paciente de 19 años, primigesta, con embarazo de 34+3 semanas de gestación y antecedente de HT1, diagnosticada mediante pesquisa neonatal. Desde los dos meses de vida recibió tratamiento con NTBC y una dieta estricta restringida en tirosina y fenilalanina, con seguimiento en el Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Entre sus antecedentes además destacaba una hospitalización en 2023 por pielonefritis aguda asociada a nefrolitiasis izquierda, durante la cual presentó alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hipomagnesemia) compatibles con síndrome de Fanconi secundario a ceftriaxona. Posteriormente se indicó seguimiento por nefrología.

El embarazo fue diagnosticado a las seis semanas de gestación. Durante los primeros dos meses la paciente disminuyó por iniciativa propia la dosis de NTBC debido al miedo a presentar efectos teratogénicos. Tras recibir consejería médica, se reinició la dosis habitual y mantuvo adherencia al tratamiento durante el resto del embarazo. La evolución prenatal se caracterizó por episodios de infección urinaria tratados con antibióticos endovenosos. Las ecografías del segundo trimestre mostraron anatomía fetal conservada, identificándose una comunicación interventricular pequeña.

A las 34+3 semanas consultó en el Servicio de Urgencias (SU) de un hospital público de la Red Púbica de por dinámica uterina. A la evaluación obstétrica inicial presentó una cervicometría de 18 mm y restricción del crecimiento fetal con peso estimado bajo el percentil 3 y estudio Doppler dentro de rangos normales. Sin modificaciones cervicales al tacto vaginal, sin pérdida de líquido ni sangrado. Se diagnosticó amenaza de parto prematuro y se indicó manejo con corticoides para maduración pulmonar fetal y tocolisis. Debido a la persistencia de la dinámica uterina fue necesario modificar el esquema a tocolisis de segunda línea y se realizó amniocentesis cuyo resultado fue negativo lográndose posteriormente el control de las contracciones.

Considerando el antecedente de HT1, se hospitalizó en la unidad de Alto Riesgo Obstétrico (ARO) y se evaluó la función renal y hepática. Los exámenes mostraron insuficiencia renal aguda sobre crónica asociada a alteraciones electrolíticas leves y anemia de enfermedad crónica posiblemente agravada por el embarazo (se presentan valores en Tabla 1). Se coordinó manejo conjunto con el equipo de ARO, Nefrología e INTA, solicitándose estudios metabólicos para seguimiento de la enfermedad.

Tabla 1. Laboratorio ingreso 34+3 semanas.

Examen	Resultado
Creatinina	1,22 mg/dL
Nitrógeno ureico	35,5 mg/dL
Clearance de creatinina	44 mL/min
Sodio	133 mEq/L
Cloro	95 mEq/L
Hemoglobina	9,1 g/dL
VCM	76 fL
Perfil hepático	Bilirrubina total 0.57 mg/dL, Albúmina 3,8 g/dL, GGT 36 UI/L, GOT 18 U/L, GPT 9 U/L

Durante la hospitalización la paciente evolucionó favorablemente con resolución de la amenaza de parto prematuro, por lo que fue dada de alta con seguimiento en policlínico de ARO, control nefrológico y vigilancia fetal seriada. A las 36 semanas de gestación reingresó derivada desde control ambulatorio por ecografía compatible con restricción del crecimiento fetal severa con un peso estimado bajo el percentil 2 y Doppler fetal alterado. Función renal y hepática normal (valores se presentan en Tabla 2).

Tabla 2. Laboratorio control a las 36 semanas.

Examen	Resultado
Creatinina	0,86 mg/dL
Nitrógeno ureico	20,8 mg/dL
Sodio	137 mEq/L
Cloro	104 mEq/L
Hemoglobina	8 g/dL
VCM	76,5 fL
Perfil hepático	Bilirrubina total 0.46 mg/dL, Albúmina (sin registro), GGT 36 UI/L, GOT 19 U/L, GPT 11 U/L

Se decidió interrupción del embarazo mediante cesárea de urgencia, con un recién nacido de sexo femenino, peso de 1.840 g y APGAR de 8-9. La evolución posoperatoria fue favorable y la paciente fue dada de alta con controles en obstetricia, nefrología y seguimiento metabólico en el INTA.

DISCUSIÓN

La literatura disponible sobre el embarazo en pacientes con HT1 es limitada[2,9,10] y este caso resalta la importancia del control de la patología en el embarazo, la adherencia terapéutica y del seguimiento especializado.

Al comparar este caso con los embarazos previamente reportados en la literatura, se observan tanto similitudes como diferencias relevantes. Al igual que en los casos descritos por Medina et al.[8], Äärelä et al.[9] y Zöggeler et al.[10], la continuación del tratamiento con NTBC durante la gestación se asoció a una evolución neonatal favorable, sin evidencias de teratogenicidad atribuible al fármaco. Sin embargo, la paciente del caso actualmente reportado presentó complicaciones obstétricas y fetales relevantes, destacando la restricción del crecimiento intrauterino, situación que no fue descrita en los reportes previos.

Asimismo, el antecedente de síndrome de Fanconi y la presencia de compromiso renal previo agregan complejidad clínica al caso, asemejándose parcialmente a lo observado por Äärelä et al.[9], quienes describieron signos de posible reaparición de tubulopatía renal durante el embarazo. En conjunto, estos hallazgos refuerzan la importancia de la adherencia terapéutica, la monitorización metabólica estrecha y el seguimiento multidisciplinario durante toda la gestación en pacientes con HT1. Cabe recordar que el compromiso renal es una manifestación común en pacientes con HT1, especialmente en pacientes con mal control metabólico o con diagnóstico tardío.

Considerando la limitada evidencia disponible, las complicaciones obstétricas y fetales observadas en este caso justifican un manejo multidisciplinario y un

seguimiento más estrecho durante la gestación. Se sugiere realizar controles metabólicos seriados, incluyendo tirosina y succinilacetona, idealmente cada 4-6 semanas y con mayor frecuencia ante descompensación o cambios terapéuticos, junto con monitorización de la función hepática y renal. El crecimiento y bienestar fetal deberían vigilarse mediante ecografía obstétrica seriada, intensificando el seguimiento ante alteraciones del crecimiento. Asimismo, la presencia de proteinuria, alteraciones del equilibrio ácido-base, trastornos electrolíticos o deterioro de la función renal debería motivar evaluación precoz por nefrología.

En el caso actualmente reportado, la suspensión del tratamiento durante las primeras semanas del embarazo por temor a los posibles efectos teratogénicos es un ejemplo importante del desconocimiento de la patología, puesto que la evidencia sugiere que la NTBC sí puede utilizarse durante el embarazo, entendiendo que los beneficios superan los riesgos que podría generar una descompensación metabólica[11].

Entre las principales limitaciones del presente artículo se encuentra el carácter descriptivo de un reporte de caso único, así como la ausencia de determinaciones plasmáticas seriadas de NTBC y tirosina durante el embarazo. Asimismo, el seguimiento neurocognitivo de la recién nacida a mediano y largo plazo aún no se encuentra disponible, lo que limita la evaluación de potenciales efectos a largo plazo.

CONCLUSIÓN

La creciente supervivencia de pacientes con HT1 ha generado nuevos desafíos clínicos, entre ellos el manejo del embarazo. Este caso demuestra que es posible alcanzar resultados maternos y neonatales favorables ante complicaciones obstétricas de relevancia, siempre que exista un seguimiento multidisciplinario estricto y un enfoque integral centrado en la paciente.

Dado el escaso número de casos publicados y la limitada experiencia proveniente de Latinoamérica, este informe contribuye a ampliar el conocimiento disponible sobre el embarazo en pacientes con HT1 tratadas con nitisinona. Asimismo, el abandono del tratamiento por desconocimiento de la paciente expone una brecha concreta en educación médica, y constituye un llamado a que los equipos de salud asuman un rol activo en informar a sus pacientes, reconociendo que la educación oportuna es parte inseparable del tratamiento.

Finalmente, este trabajo representa una instancia formativa de alto valor para sus autores, al exigir integrar razonamiento clínico, revisión de literatura y comunicación científica rigurosa, competencias esenciales para contribuir al conocimiento en áreas donde la evidencia aún es escasa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chinsky JM, Singh R, Ficicioglu 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 [Internet]. 2017 [citado el 8 de junio 2026];19(12):1380-95. Disponible en: https://doi.org/10.1038/gim.2017.101
2. Ficicioglu C. Tyrosinemia Type I. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026 [citado el 8 de junio 2026]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/
3. Kuypers AM, Das AM, Maiorana A, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ, TT1 MetabERN Professional Collaboration Group. Overview of European Practices for Management of Tyrosinemia Type 1: Towards European Guidelines. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2025 [citado el 8 de junio 2026];48(5):e70089. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jimd.70089
4. van Ginkel WG, Rodenburg IL, Harding CO, Hollak CEM, Heiner-Fokkema MR, van Spronsen FJ. Long-Term Outcomes and Practical Considerations in the Pharmacological Management of Tyrosinemia Type 1. Paediatr Drugs [Internet]. 2019 [citado el 8 de junio 2026];21(6):413-26. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40272-019-00364-4
5. 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 [Internet]. 2017 [citado el 8 de junio 2026];12(1):154. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13023-017-0696-z
6. Spiekerkoetter U, Couce ML, Das AM, de Laet C, Dionisi-Vici C, Lund AM, et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]. 2021 [citado el 8 de junio 2026];9(7):427-35. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00092-9
7. Kehar M, Sen Sarma M, Seetharaman J, Jimenez Rivera C, Chakraborty P. Decoding hepatorenal tyrosinemia type 1: Unraveling the impact of early detection, NTBC, and the role of liver transplantation. Can Liver J [Internet]. 2024 [citado el 8 de junio 2026];7(1):54-63. Disponible en: https://doi.org/10.3138/canlivj-2023-0018
8. Medina MF, Arias C, Cabello JF, De la Parra A, Valiente A, Castro G, et al. Case report: Maternal tyrosinemia type 1a under NTBC treatment with tyrosine- and phenylalanine-restricted diet in Chile. Am J Med Genet C Semin Med Genet [Internet]. 2020 [citado el 8 de junio 2026];184(4):1009-13. Disponible en: https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31863
9. Äärelä L, Nevalainen PI, Kurppa K, Hiltunen P. First Scandinavian case of successful pregnancy during nitisinone treatment for type 1 tyrosinemia. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2020 [citado el 8 de junio 2026];33(5):661-4. Disponible en: https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0540
10. Zöggeler T, Ramoser G, Höller A, Jörg-Streller M, Janzen N, Ramoni A, et al. Nitisinone treatment during two pregnancies and breastfeeding in a woman with tyrosinemia type 1 - a case report. J Pediatr Endocrinol Metab [Internet]. 2022 [citado el 8 de junio 2026];35(2):259-65. Disponible en: https://doi.org/10.1515/jpem-2021-0465
11. Das AM, Ballhausen D, Haas D, Häberle J, Hagedorn T, Janson-Mutsaerts C, et al. Diagnosis, treatment, management and monitoring of patients with tyrosinaemia type 1: Consensus group recommendations from the German-speaking countries. J Inherit Metab Dis [Internet]. 2025 [citado el 8 de junio 2026];48(1):e12824. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jimd.12824