



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE GAUCHER POSTERIOR A LA TERAPIA DE
REEMPLAZO ENZIMÁTICO. SERIE DE CASOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. EDGAR BARAJAS COLÓN



Tutor de Tesis: Dra. Magdalena Cerón Rodríguez
Asesor Metodológico: M. en C. Claudia Gutiérrez Camacho

México D.F. Febrero 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

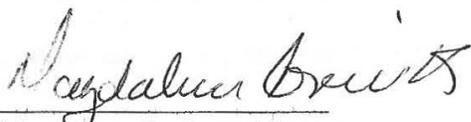
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco.

Jefe de Departamento de Enseñanza Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dra. Magdalena Cerón Rodríguez

Coordinadora de la Clínica de Enfermedades Lisosomales

Tutor de Tesis



M en C. Claudia Gutiérrez Camacho

Asesor Metodológico

DEDICATORIAS

A mi familia

A mis tutores y maestros de pediatría

A los pacientes y niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez

INDICE	Página
Introducción	6
Marco teórico	6
Antecedentes	21
Planteamiento del problema	23
Pregunta de investigación	23
Justificación	23
Objetivos generales	24
Objetivos específicos	24
Hipótesis	24
Material y métodos	24
Resultados	29
Discusión	45
Conclusión	48
Cronograma de actividades	49
Limitaciones del estudio	49
Referencias bibliográficas	50
Anexos	52

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la Enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común. El 90 % de los pacientes presenta el tipo I o clásico que puede desarrollarse a cualquier edad. La enfermedad de Gaucher pertenece a un amplio grupo de enfermedades lisosomales. Presenta tres genotipos que se heredan con carácter Autosómico Recesivo y que dan las características fenotípicas con las que se clasifica la EG: Tipo 1 No neuronopática, Tipo 2 Neuronopática aguda y Tipo 3 Neuronopática subaguda, siendo la tipo I la forma más frecuente. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del tipo I son: hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y leucopenia ocasional, dolor óseo, osteopenia, necrosis ósea, e infiltración medular, estas alteraciones clínicas, bioquímicas y patológicas se reflejan de manera directa con una calidad de vida deficiente en los pacientes, que los incapacita en su desarrollo personal, familiar y social. La instauración temprana de la terapia enzimática previene las complicaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher y con esto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN: Actualmente la experiencia en nuestro medio es muy limitada dada la incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Gaucher en México y tampoco se cuenta con ningún estudio que reporte la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes una vez iniciada la terapia de reemplazo enzimático, por lo que este trabajo presenta una valoración del impacto de la terapia de reemplazo enzimático a la calidad de vida de estos pacientes, siendo el objetivo principal de este estudio describir los cambios en la calidad de vida en cinco casos de pacientes con Enfermedad de Gaucher después del reemplazo enzimático.

MATERIAL Y METODOS: Este estudio incluyó cinco pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I que recibieron terapia de reemplazo enzimático. Todos los pacientes cursan con Enfermedad de Gaucher y se han clasificado de acuerdo a su fenotipo; se encuentran en el rango de edad de 1-10 años y se encuentran recibiendo TRE con Imiglucerasa y uno con Velaglucerasa. Se realizó seguimiento por 30 meses de acuerdo a parámetros clínicos, bioquímicos, viscerales, esqueléticos y se valoró la calidad de vida con la escala funcional de Lansky a los 6,12,18 y 24 meses tras el inicio de TRE

RESULTADOS: 4 de los pacientes continúan en tratamiento, y uno falleció por causas ajenas de la enfermedad. Se observó disminución de visceromegalias en los cinco pacientes, en dos de los pacientes hay desaparición de la organomegalia y en dos aun persiste esplenomegalia leve. Todos los pacientes elevaron el conteo plaquetario al menos 1.5 veces el valor basal; en 2 pacientes con niveles de Quitrotriosidasa, se observó disminución de sus concentraciones plasmáticas. Ninguno de nuestros pacientes manifestó complicaciones esqueléticas irreversibles, en cuatro pacientes se observo adelgazamiento cortical, infiltración a medula ósea en cuatro, deformidad en matraz de Erlenmeyer en uno y uno presento cuadro de osteomielitis piógena Ninguno de los pacientes se realizó esplenectomía. 3 pacientes lograron 100 puntos a los 24 meses del score de Lansky, uno 80 puntos y uno 60 puntos

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN El presente estudio demuestra que los pacientes con EG tipo I que reciben TRE presentaron mejoría en todos los parámetros de seguimiento que se vio reflejado en una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes. La escala de Lansky se considera se correlaciona adecuadamente con los parámetros de seguimiento y que su aplicación es práctica para niños menores de 16 años ya que representa el grado de autonomía del niño frente a sus actividades cotidianas a diferencia de la prueba SF36 que por su complejidad no podría ser aplicada a pacientes pediátricos

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por depósito lisosomal conforman un grupo de entidades con un perfil de afectación orgánica significativa, con importantes tasas de morbilidad, mortalidad y sobre todo discapacidad funcional. Actualmente se conoce el mecanismo fisiopatológico de estas enfermedades y a su vez se han desarrollado nuevas tecnologías y técnicas para incidir en el tratamiento con las terapias de reemplazo enzimático (TRE). De manera particular la Enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común¹ que cursa con un espectro clínico que varía desde el hidrops fetal hasta la ausencia de síntomas en la edad adulta. El 90 % de los pacientes presenta el tipo I o clásico que puede desarrollarse a cualquier edad y que por lo general cursa con hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular sin que esté involucrado el sistema nervioso central. La progresión puede ser lenta o rápida según la cantidad de enzima residual y el grado de afectación visceral puede ser moderado o severo^{2,3}. Actualmente con el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático se ha observado mejoría clínica, desaparición de las lesiones características y por lo tanto una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes⁵. Este documento presenta como mejora la calidad de vida en los pacientes con Enfermedad de Gaucher con la Terapia de Reemplazo Enzimático en niños mexicanos

MARCO TEÓRICO

Las enfermedades lisosomales son un grupo de más de 50 entidades descritas, que se caracterizan por presentar una deficiencia enzimática de la función lisosomal con un depósito anormal de las sustancias derivadas.^{1,18} La clasificación va de acuerdo a la acumulación de estas sustancias dentro de los lisosomas (Tabla 1): Las enfermedades lisosomales son enfermedades crónicas multiorgánicas, difíciles de diagnosticar, de baja frecuencia, subdiagnosticadas e incapacitantes, que hasta hace poco más de 20 años no se contaba con un tratamiento sustitutivo para la carencia enzimática, por lo que la conducta era expectante. Actualmente se ha desarrollado la terapia de reemplazo enzimático, siendo la de mayor éxito en la de Enfermedad de Gaucher (EG), y que a dado origen al desarrollo de nuevas terapias enzimáticas para otras enfermedades.

Tabla 1 ENFERMEDADES POR DEPOSITO LISOSOMAL.

ALTERACION LISOSOMAL	ENFERMEDAD
Defecto en el metabolismo de los glicosaminoglicanos	MPS I-IX (Hurler, Scheie, Hunter, Sanfilippo, Morquio, Moroteaux-Lamy, Sly, deficiencia de hialuronidasa)
Defecto en la degradación de la porción glícana de las glicoproteínas	Aspartoglucosaminuria, fucosidosis, manosidosis, Enfermedad de Schindler, sialidosis tipo I
Defecto en la degradación del glucógeno	Enfermedad de Pompe
Defecto en la degradación de esfingolípidos	Enfermedad de Fabry, Gaucher, (tipo1-3) Gangliosidosis GM, Gangliosidosis GM2 (Tay Sachs, Sandhoff, Enfermedad de activador GM2) Enfermedad de Krabbe, Leucodistrofia metacromática, Enfermedad de Niemann-Pick (tipo Ay B)
Defecto en la degradación de polipéptidos	Picnodisistosis
Defecto en la degradación de transporte de colesterol, ester de colesterol u otros complejos lipídicos	Lipofuscinosis de Ceroid, enfermedad por almacenamiento de ester de colesterol, Enfermedad de Niemann-Pick tipo C, Enfermedad de Wolman
Múltiples deficiencias de enzimas lisosomales	Galactosialidosis, mucopolidosis tipo II, III
Defectos en el transporte	Cistinosis, Mucopolidosis IV, desordenes de depósito de ácido sialico, enfermedad de retención de quilomicrones, Síndrome de Marinesco Sjörgen, Síndrome de Hermansky-Pudlack, Síndrome de Chediack-Higashi, Enfermedad de Danon
Defectos desconocidos	Displasia geleofisica

Tomada y modificada de William R. Wilcox (1)

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez por Phillippe Gaucher en 1882 como una infiltración a bazo por células largas. En 1965 se describe los mecanismos bioquímicos de la enfermedad por el grupo Roscoe Brady de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) y es hasta 1980 que se logra elucidar las bases moleculares y genéticas cuando se identifican las mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa.^{2,3}

La enfermedad de Gaucher pertenece a un amplio grupo de enfermedades lisosomales. Las lipodosis constituyen un grupo de enfermedades genéticas con un acúmulo generalizado o localizado de glucolípidos complejos, debido a un bloqueo en el metabolismo de los mismos.² Los esfingolípidos tienen una parte de su estructura en común, la ceramida, que está formada por un amino-alcohol de cadena larga llamada esfingosina al que se une en el carbono 2 un ácido graso saturado de cadena larga. El grupo hidroxilo del carbono 1 de la ceramida puede ser sustituido por una serie de compuestos dando lugar a diferentes esfingolípidos. La unión de una molécula de glucosa da lugar a glucosil-ceramida (glucocerebrósido); y si es de galactosa-sulfato a sulfátidos. La unión de azúcares conteniendo ácido siálico da lugar a los gangliósidos. La unión al grupo fosforilcolina origina la esfingomielina.¹

La degradación de estos esfingolípidos es un proceso escalonado por el que todas las moléculas de hexosa, ácido siálico y fosforil colina son separadas enzimáticamente dando lugar a la ceramida y esta, finalmente hidrolizada, a esfingosina y un ácido graso. (figura 1)^{2,18}

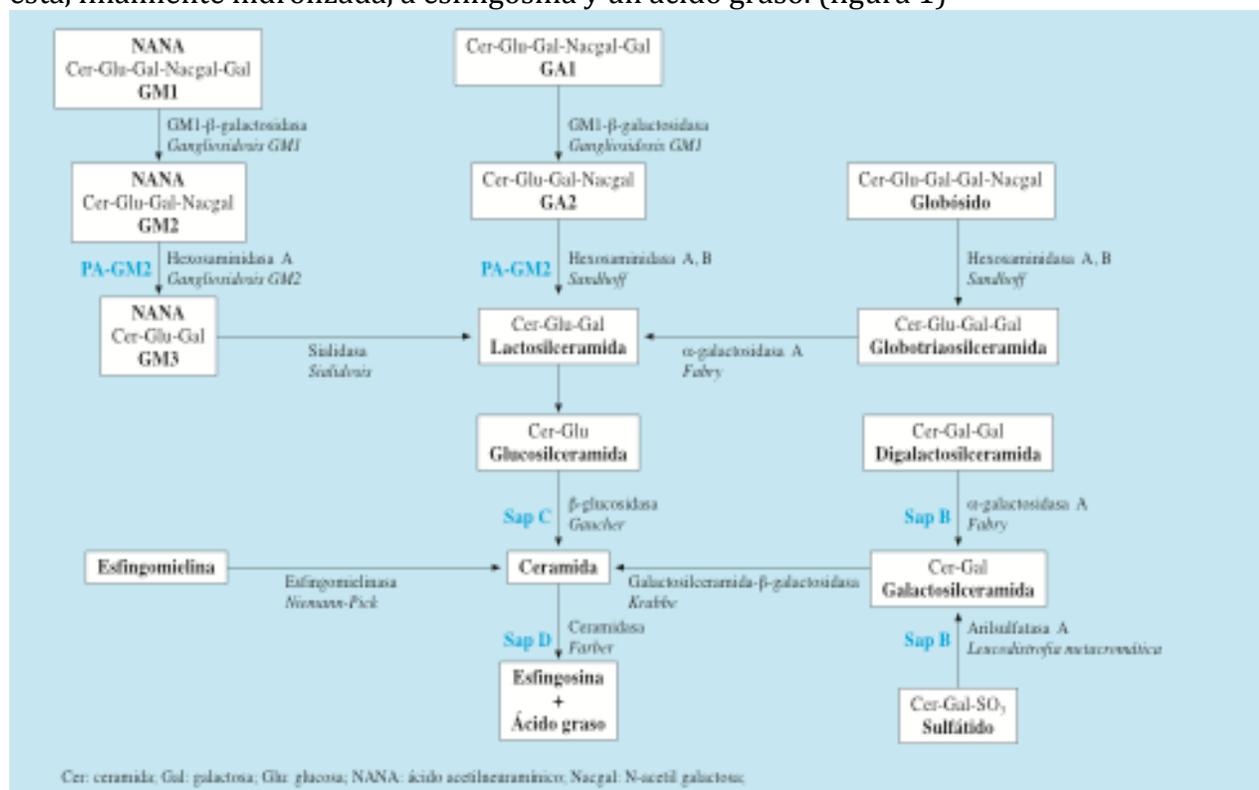


figura 1^{2,18}

La enfermedad de Gaucher es la enfermedad lisosomal más frecuente. Presenta tres genotipos que se heredan con carácter Autosómico Recesivo; los estudios genéticos han demostrado que el gen de la glucocerebrosidasa (GBA) se localiza en el cromosoma 1 (1q21) encontrándose más de 300 mutaciones asociadas a enfermedad de Gaucher³. El gen contiene 11 exones de 7 kb de largo. Bioquímicamente, se trata del déficit de glucocerebrosidasa, causando el depósito de glucosil ceramida (glc-Cer). Se han encontrado 4 mutaciones puntuales, las más frecuentes que explican cerca del 96% de los casos:

- **N370S**: Es la mutación más frecuente, se trata de una sustitución de asparagina por serina en el aminoácido 370 que es causada por una transición en alanina (A) por guanina (g) en la posición 1226 del gen. Es una mutación puntual.
- **L.444P** : Es una mutación puntual que intercambia leucina por prolina en la posición 444
- **84GG** Es una mutación por cambio de la fase de lectura y que lleva a la ausencia de la proteína de la enzima
- **IVS2**: Es una mutación por alteración en el *splicing* poco descrita hasta el momento. (figura 2; tabla 2) ¹⁹

Dependiendo del gen afectado es su correlación clínica, aunque se ha visto que pacientes con una mutación homocigota del Gen N370S el curso de la enfermedad es benigno y de inicio tardío que aquellos que tienen una mutación heterocigota de dicho gen. La prevalencia estimada es de 1/57 000 a 1/75 000 recién nacidos, siendo más frecuente en la población judía Ashkenazi, (1/600-1/2 500) y en los pobladores del territorio de Norbotten en Suecia, mientras que en la población occidental de Estados Unidos se han reportado prevalencias de 1/ 40 000 recién nacidos vivos.² Existe una correlación entre fenotipo y genotipo, la mutación N370S se correlaciona con una expresión de enfermedad leve. Los homocigotos para esta mutación excluyen enfermedades neuronopáticas. La mutación L444P que se encuentra principalmente en el norte de Suecia presentan el tipo 3 de la enfermedad con una variabilidad en la gravedad de las manifestaciones, pero siempre condicionando una forma neuronopática¹⁹. Las mutaciones 84GG y IVS2 son formas severas sin actividad alguna de la enzima, y muertes a edad temprana o neonatal. (figura 2*)^{2,20}

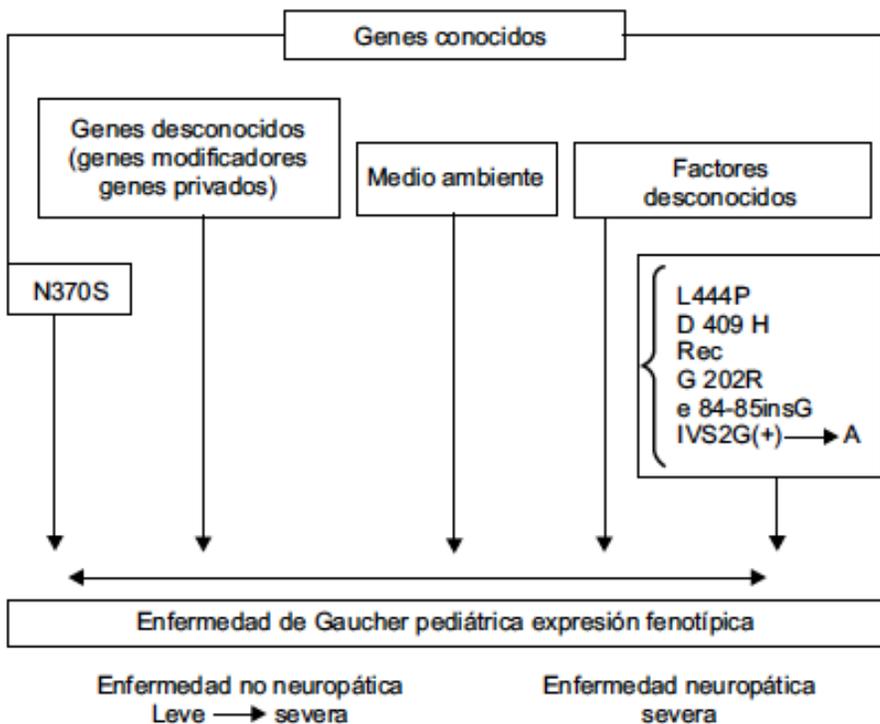


Figura 2. Correlación genotipo/fenotipo

Tabla 3. Mutaciones más comunes en Enfermedad de Gaucher.

cDNA	No. Aminoácido	Sustitución de Nucleótido	Sustitución de Aminoácido	Tipo de mutación
1226	370	A x G	Asn x Ser	Mutación puntual
84		G x GG		Cambio de la fase de lectura
1448	444	T x C	Leu x Pro	Mutación puntual
IVS2+1		G x A		Alteración del <i>Splicing</i>

Los fenotipos se han dividido en 3 mayores subtipos basados en la aparición clínica y los síntomas y por la edad de presentación. Aunque los fenotipos han recibido los nombres de “infantil”, “juvenil” y “del adulto”, cualquier tipo y forma evolutiva subsiguiente pueden darse en la infancia. Tipo 1 No neuronopática, Tipo 2 Neuronopática aguda y Tipo 3 Neuronopática subaguda^{4,6}, esta clasificación es clínica y no se correlaciona directamente con ninguna medición de laboratorio o marcador bioquímico. La enfermedad afecta según el tipo clínico al sistema nervioso, hígado, bazo, sistema hematopoyético y hueso.

Tabla 4. Clasificación clínica de Enfermedad de Gaucher.

Subtipos	Frecuencia	Edad de presentación	Manifestaciones clínicas
Tipo 1 Noneuropática (Adulto)	94%	Escolares y adolescentes.	Espectro variable y subclínico hasta edades avanzadas. Visceromegalias, anemia, trombocitopenia, crisis óseas, infiltración medular, osteonecrosis, lesiones líticas, fracturas patológicas, deformación esquelética (matraz de Erlenmeyer). No daño neurológico.
Tipo 2 Neuropática aguda (Infantil)	1%	3 meses	Forma clínica más rara. Hepatoesplenomegalia, deterioro neurológico presente a los 6 meses. Afección de núcleos craneales y sistema extra piramidal. Triada: estrabismo, trismus y reflexión de cuello. Alta mortalidad a los 9 meses. Hidrops fetalís

Tipo 3 Neuropática subaguda (Juvenil)	2-3%	Adolescentes	Hepatoesplenomegalia, deterioro neurológico progresivo, espasticidad, paraparesia espástica, ataxia, convulsiones y oftalmoplejía. Afección ósea, osteopenia, osteolisis y osteonecrosis.
---------------------------------------	------	--------------	---

FENOTIPOS DE ENFERMEDAD DE GAUCHER. (Tabla 4) ^{2,3,4,6}

Enfermedad de Gaucher tipo I, del adulto o forma no neuropática crónica.

Es con mucho la forma más frecuente (94%). Aunque puede darse en otras razas, la frecuencia de portadores es muy superior entre los judíos Ashkenazi (1/600-1/2.500). La clínica puede comenzar a cualquier edad, desde el nacimiento hasta los 80 años aunque lo más frecuente es que se diagnostique entre la edad escolar y la adolescencia.

La sintomatología puede ser muy escasa, razón por la que el diagnóstico puede retrasarse hasta edades avanzadas, lo cual dependerá de la actividad enzimática residual. La clínica más precoz y constante es esplenomegalia (90%) con anemia y trombocitopenia e incluso leucopenia, como consecuencia del hiperesplenismo. Aunque la hepatomegalia puede estar ya presente junto a la esplenomegalia, es frecuente que se desarrolle paulatinamente a lo largo de la enfermedad con elevación de las enzimas hepáticas (manifestación tardía). La afectación ósea es frecuente (65%) y característica de esta enfermedad; se presenta en forma de osteopenia, lesiones líticas, fracturas patológicas, dolor crónico, pero también episodios agudos de dolor intolerable, infartos óseos, osteonecrosis y deformaciones esqueléticas (en matraz de Erlenmeyer). Puede haber infiltrados pulmonares en forma de enfermedad pulmonar intersticial y aunque ha sido descrita, la hipertensión pulmonar es excepcional. No existe daño neurológico, aunque lo cierto es que aproximadamente el 10% de los pacientes muestran algún síntoma neurológico (parkinsonismo, temblor, hipoacusia o movimientos oculares). La expectativa de vida de estos enfermos es habitualmente normal, sin embargo determinadas mutaciones pueden ser muy graves, con evolución fatal en los primeros 10 a 20 años de vida.

Enfermedad de Gaucher tipo II, infantil o neuropática aguda.

Esta forma clínica es más rara y se distribuye en todas las etnias. Presenta una clínica mucho menos variable que la forma descrita anteriormente. Suele comenzar hacia los 3 meses de edad con hepatoesplenomegalia y un deterioro neurológico presente a los 6 meses por afectación de núcleos craneales y sistema extra piramidal en casi todos los pacientes.

Presentan una tríada característica: estrabismo, trismus y retroflexión del cuello. Hay progresiva dificultad para la succión y deglución con detención e incluso pérdida de las adquisiciones psicomotoras, hipotonía inicial que evoluciona progresivamente hacia la espasticidad, con signos piramidales y desconexión total del medio. Es frecuente que presenten convulsiones. La muerte suele producirse por apnea o bronco aspiración y neumonía en los primeros 9 meses y rara vez sobreviven más de 2 años.

Enfermedad de Gaucher tipo III, juvenil o neuropática subaguda.

Aunque se presenta en todas las razas, se conoce también como forma Norrbotten por haberse descrito numerosos casos en esta provincia del norte de Suecia. La sintomatología comienza más tardíamente que en el tipo II y evoluciona más lentamente y con una mayor variabilidad en sus manifestaciones. Hay hepatoesplenomegalia, deterioro neurológico progresivo con espasticidad e incluso paraparesia espástica, ataxia, convulsiones y oftalmoplejía.

DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se basa en la sospecha clínica, la presencia de células de Gaucher en médula ósea y la determinación de la actividad Glucocerebrosidasa ácida (GBA) muy disminuida así como el estudio molecular con la mutación existente.⁴ La quitotriosidasa plasmática, una enzima que se encuentra elevada en la enfermedad de Gaucher y que es producida por los macrófagos activados tras el depósito de la glucocerebrosida tiene la función de marcador bioquímico para el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad, ya que se correlaciona directamente con la actividad enzimática de GBA⁸. También es posible el diagnóstico prenatal, así como la identificación de la mutación. La diferenciación entre las tres formas es clínica y anatomopatológica, especialmente en lo que a la afectación de sistema nervioso central se refiere, aunque se conoce que determinadas mutaciones, como la L444P, se asocian a formas neuropáticas y la N370S se manifiesta siempre como tipo I¹⁹.

En las tres formas clínicas, el depósito de glucosilceramida en las células del sistema reticuloendotelial, dan a éstas un aspecto inconfundible y se las conoce como células de Gaucher, son fusiformes con núcleo o núcleos excéntricos con aspecto de “seda arrugada” y muy diferentes de las células espumosas que pueden verse en otras lipidosis. Se encuentran en muchos tejidos pero son especialmente abundantes en médula ósea y sinusoides esplénicos¹³. Se han descrito células “Gaucher like” en leucemias, talasemia y anemias diseritropoyéticas congénitas, así como células “pseudo-Gaucher” en el mieloma, estas últimas muy parecidas al microscopio óptico pero muy distintas ultra estructuralmente. Las células de Gaucher se observan con abundante citoplasma fibrilar o granular azul-gris e inmunohistoquímicamente son CD68+²

Figura 3

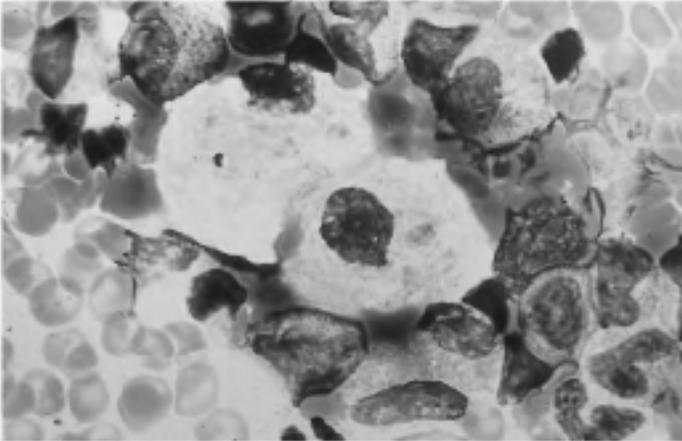


Figura 12.12.5. Célula de Gaucher en la médula ósea.

Dentro del diagnóstico se debe de contar con RMN de cráneo, columna y fémur en donde se observar sustitución grasa de la médula ósea; también deberá contar con valoración cardiopulmonar y neurológica.⁴

QUITOTRIOSIDASA.

La quitotriosidasa es una cinasa nombrada así por el sustrato artificial que se utilizó para su descubrimiento, 4-metilumbelliferyl-quitotriosidasa, esta codificada por 24 pares de bases por el gen CHIT1 en el cromosoma 1q31-32^{8,12}. Es una enzima cuya actividad se encuentra mas de 100-600 veces el valor normal en los pacientes con EG tipo I ya que es producida de forma masiva por las células de Gaucher, sin embargo los niveles de quitotriosidasa en plasma no se correlacionan con el cuadro clínico ni la gravedad clínica de la enfermedad, pero si se correlaciona con el grado de hepatomegalia. Esta enzima funciona adecuadamente como marcador de la enfermedad ya que en pruebas in situ e in vitro^{8,12} disminuyen marcadamente con la TRE y aumentan logarítmicamente con su interrupción. Sin embargo existen 2 limitaciones para uso como biomarcador, la primera es que el sustrato para su medición, 4-metilumbelliferyl-quitotriosidasa, no logra la saturación enzimática completa ya que causa un efecto de inhibición de sustrato enzimático, para dicho fin se a desarrollado el 4MU-deoxychitobiosido que no provoca dicho efecto, sin embargo su costo, segunda limitante, hace poco factible su utilización por lo que la mayoría de los laboratorios utilizan la 4 metilumbelliferil quitotriosidasa para su medición ⁸. A pesar de estas limitaciones, la correlación entre la disminución de sus concentraciones plasmáticas con la TRE, hacen que sea un biomarcador fidedigno de la actividad de la enfermedad¹².

TRATAMIENTO

Objetivos terapéuticos: Las manifestaciones no neuropáticas de la enfermedad de Gaucher durante la infancia habitualmente son indicativas de un curso rápidamente progresivo, asociadas con el desarrollo de complicaciones mórbidas irreversibles. El tratamiento debe ser dirigido a prevenir las patologías irreversibles, normalizar el estado de salud y evitar la necesidad de realizar una esplenectomía, ya que esta última se asocia a un aumento de la frecuencia a infecciones y al agravamiento de la enfermedad ósea⁵. El tratamiento deberá revertir la

visceromegalia, las complicaciones hematológicas, prevenir las crisis óseas y las fracturas patológicas, aliviando el sufrimiento asociado²

TERAPIA ENZIMÁTICA EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER:

La instauración temprana de la terapia enzimática previene las complicaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad de Gaucher no neuropática⁵. Los objetivos a cumplir en los niños que reciben terapia enzimática deben ser⁶:

- 1.- Normalizar los niveles de hemoglobina
- 2.- Mejorar el recuento de plaquetas
- 3.- Reducir la visceromegalia hasta un nivel en el que ya no provoque síntomas
- 4.- Prevenir la necesidad de esplenectomía.
- 5.- Prevenir las crisis óseas y fracturas patológicas.
- 6.- Promover un crecimiento óptimo

COMPLICACIONES ESQUELETICAS EN ENFERMEDAD DE GAUCHER

La evolución clínica de la enfermedad de Gaucher sin terapia de remplazo enzimático genera una morbilidad con una discapacidad potencial que disminuye la calidad de vida y la expectativa de los pacientes portadores. Una de las complicaciones más incapacitantes dentro de la enfermedad son las causadas por la infiltración de la médula ósea con células de Gaucher¹⁰.

La afección esquelética se presenta aproximadamente en 75% con enfermedad de Gaucher tipo¹¹ Incluye una gran variedad de complicaciones sintomáticas y asintomáticas, originadas por la infiltración a la médula ósea, que junto con la presencia de osteopenia y osteoporosis conllevan a un aumento en la presión intra ósea con la consecuente atrofia cortical y medular, así como una obstrucción mecánica vascular¹¹ que puede ocasionar fracturas patológicas. La esplenectomía es un factor que lleva a un empeoramiento de la calidad ósea ya que el bazo es un reservorio natural de células de Gaucher. Las complicaciones más frecuentes son necrosis avascular, adelgazamiento cortical, lesiones líticas, osteoesclerosis y con mucha menor frecuencia osteomielitis aséptica. ^{11,14}

Durante la infancia una de las principales manifestaciones secundaria a la remodelación ósea y a la infiltración de células de Gaucher en médula ósea ocasionan retardo en el crecimiento así como también produce la deformidad típica de matraz de Erlenmeyer que consiste en un alargamiento anormal de la metafisis de fémur distal y tibia proximal, causada por una falla de remodelación debido a la ausencia de actividad osteoclástica en el anillo de Ranvier. ^{11,13,15}

Otra de las complicaciones óseas es la osteonecrosis o necrosis avascular la cual se produce por una isquemia crónica debida a la obstrucción del flujo sanguíneo de la médula ósea secundaria a un aumento en la presión interósea por la infiltración. Existen dos tipos de necrosis: la medular que compromete la cavidad medular y la subcondral que afecta cadera, rodilla y hombro siendo la cadera la que se afecta con mayor frecuencia. ^{13,11,15}

Las crisis óseas son manifestaciones clínicas de un infarto y llevan a la aparición de manifestaciones locales y sistémicas como dolor, calor, enrojecimiento local, inmovilidad funcional

del miembro afectado, leucocitosis, Velocidad de Sedimentación Globular aumentada, y fiebre elevada. Es un proceso auto limitado que dura entre 5-10 días.¹⁵

Las manifestaciones esqueléticas pueden agruparse en (a) focales (lesiones irreversibles como osteonecrosis y oteosclerosis) (b) locales (reversibles como adelgazamiento cortical o deformidades óseas) y (c) osteopenia generalizada. O bien de acuerdo a la secuencia de eventos en que se presentan las manifestaciones en (a) primarios, que son debidos a alteración de la expresión de las citocinas y son parcialmente reversibles. (b) secundarias que son debidas a diversos mecanismos patológicos complejos como son liberación exagerada de citocinas, alteración de la vascularidad e incremento de la presión local secundaria a una excesiva acumulación de glucocerebrosidasa, generalmente son eventos agudos que se acompañan de dolor óseo severo como infartos óseos. (c) terciarios que son debidos a la cronicidad de las patologías y deterioro de los cambios agudos previamente descritos. Las alteraciones secundarias y terciarias dejan cicatrices que son irreversibles con la TRE. ^{13,11,15}

CALIDAD DE VIDA EN LOS PACIENTES CON PATOLOGIA OSEA:

Durante muchos años los principales objetivos del tratamiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher fueron las complicaciones hematológicas y viscerales, sin embargo la enfermedad ósea ocasiona una discapacidad tanto temporal como permanente afectando la calidad de vida de los pacientes. Las crisis óseas confieren incapacidad temporal y el dolor óseo y las fracturas patológicas incapacidad temporal o permanente ya que estas manifestaciones pueden progresar rápidamente a destrucción de las articulaciones que requieren reemplazo articular, hasta el 20% de los pacientes con enfermedad de Gaucher cursan con incapacidad para la movilidad. ^{14,15} (Tabla 5)

El tratamiento de reemplazo enzimático tiene como objetivo de las manifestaciones óseas la prevención, reversión y el control de las anomalías esqueléticas^{5,15} (Tabla 6)

Tabla 5

Grado de discapacidad	Proporción de pacientes, %
Cualquiera	19.1
Camina con dificultad	11
Requiere de ayuda ortopédica para caminar	6.6
Requiere de silla de ruedas	1.4
Postrado en cama	0.1

Tabla 6

Manifestaciones óseas	Resumen de resultados
Dolor óseo	Disminución del dolor ósea Se observa dentro del primer año de TRE
Crisis óseas	Reducción en la frecuencia e intensidad de las crisis óseas, Durante el primer año
Infiltración medular	Reconversión en 1 año
Osteopenia	Re mineralización
Aceleramiento del crecimiento	Normalización del crecimiento
Fracturas y osteonecrosis	Previene fracturas y nuevos focos de osteonecrosis.

Múltiples estudios han demostrado que los pacientes refieren alivio del dolor óseo durante el primer año de tratamiento, así como mostraron un aumento de peso y estatura con tendencia a la normalización de parámetros de acuerdo con las medidas promedio para edad y sexo^{6,7}.

Los pacientes que se encuentran en TRE muestran normalización en la intensidad secundaria a disminución en la infiltración de células de Gaucher así como por incremento de la medula ósea amarilla. Las imágenes obtenidas por Resonancia magnética nuclear (RMN) en T1, T2 y Short Time Inversion Recovery (STIR) es el método de elección para el seguimiento posterior a la TRE ya que cuenta con mayor sensibilidad para detectar necrosis e infiltración medular.

CUESTIONARIO DE CALIDAD SF36V2^{9,16,24,25}

El cuestionario SF-36 es un formato corto de 36 preguntas, que evalúa 8 escalas multidimensionales a partir de un puntaje establecido: (figura 2)

1. Funcionalidad Física (10 ítems)
2. Funcionalidad Social(2 ítems)
3. Limitaciones funcionales secundarias a problemas físicos (4 ítems)
4. Limitaciones funcionales secundarias a problema emocionales (3 ítems)
5. Salud mental (5 ítems)
6. Vitalidad y energía (4 ítems)
7. Dolor (2 ítems)
8. Percepción general de salud (5 ítems)

Cada una de las preguntas se codifican en una escala numérica del 0 (peor estado de salud) al 100 (mejor estado de salud posible). Actualmente existe una versión actualizada del cuestionario de calidad SF-36, conocido como SF-36V2 (1996), el cual elimina respuestas dicotómicas, creando 5 niveles de respuestas; se adapta más eficientemente a otros países y culturas; presenta las preguntas con menor ambigüedad. La validez del cuestionario de calidad de vida; esto es, el alcance para aplicar el cuestionario en una hipótesis predefinida, esta determinada por la

valoración de los parámetros establecidos en diferentes circunstancias, (socioeconómicas, personales) que reflejen el estado de salud

Estudios recientes sugieren la creación de dos escalas sintetizadas derivadas de los 8 componentes del cuestionario SF-36: La escala sintetizada de salud física (PCS por sus siglas en inglés) y la escala sintetizada de salud mental (MCS por sus siglas en inglés). Estas escalas reducirían el número de comparaciones estadísticas así como también reduciría la posibilidad de cambio de una hipótesis acerca de resultados sobre la calidad de vida y la salud especialmente en estudios clínicos.

Modelo de evaluación del cuestionario SF-36 (Figura 4)

El cuestionario SF-36 se jerarquiza en 3 niveles:

1. Ítems
2. Escalas que se conforman por 2-10 ítems
3. Sumario que se conforman por las escalas correspondientes para valoración física o mental.

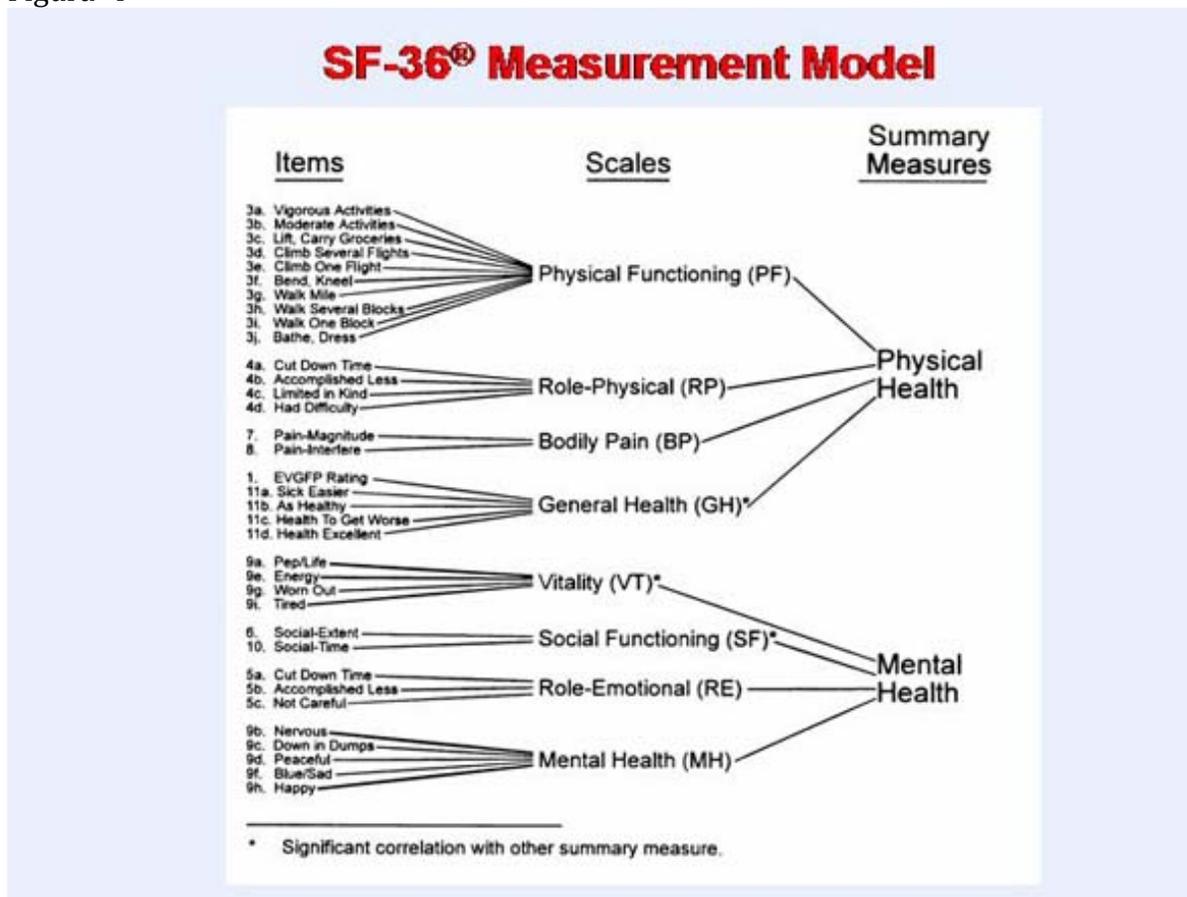
Las ocho escalas se conjuntan para formar dos grandes grupos (Salud física y salud mental) de acuerdo a las variantes en común.

El sumario de salud física se compone por las escalas de Función Física (PF), Rol Físico (RP), Dolor (BP)

El sumario de salud mental incluye las escalas de salud mental (MH), role emocional (RE).

Las escalas de vitalidad (VT), Funcionalidad social (FS) y salud general (GH) se pueden correlacionar con los 2 sumarios.

Figura 4²⁵



Taxonomía de conceptos englobados para la construcción del cuestionario de calidad SF-36V2 (Reproducido de SF-36 Health Survey Update, John E. Ware)

DEFINICION DE LOS ITEMS Y CALIFICACION DE LOS TEMAS²⁵: (Tabla 7)

DIMENSION	DEFINICIÓN
Función Física	Grado en el que la falta de salud limita las actividades físicas de la vida diaria, como el cuidado personal, caminar, subir escaleras, coger o transportar cargas y realizar esfuerzos moderados e intensos.
Rol Físico	Grado en el que la falta de salud interfiere en el trabajo y otras actividades diarias, produciendo como consecuencia un rendimiento menor del deseado, o limitando el tipo de actividades que se puede realizar o la dificultad de las mismas.
Dolor Corporal	Medida de la intensidad del dolor padecido y su efecto en el trabajo habitual y en las actividades del lugar
Salud General	Valoración personal del estado de salud, que incluye la situación actual y las perspectivas futuras y la resistencia a enfermar.
Vitalidad	Sentimiento de energía y vitalidad, frente al de cansancio y desanimo
Función Social	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.
Rol emocional	Grado en el que los problemas físicos o emocionales derivados de la falta de salud interfieren en la vida social habitual.

Salud mental	Valoración de la salud mental general, considerando la depresión, ansiedad y bienestar general.
--------------	---

ASIGNACION DE PUNTAJE

Se utiliza el puntaje Rand el cual consiste en transformar el puntaje a escala de 0-100, por ejemplo una pregunta de 3 categorías se puntúan 0-50-100; con 5 categorías se puntúan 0-25-50-75-100 y con 6 categorías 0-20-40-60-80-100. Luego los puntajes de ítems de una misma dimensión se promedian para crear los puntajes de las 8 escalas que van de 0-100. Los ítems no respondidos no se consideran.

VALORACION FUNCIONAL DE LANSKY ^{20,21,22,23,26} (Tabla 8)

La escala funcional de Lansky está diseñada para valorar la funcionalidad en pacientes menores de 16 años en un tiempo determinado, utilizando una puntuación de 10-100 La escala de Lansky representa el grado de autonomía del niño frente a sus actividades cotidianas, también dependiendo de su edad, representa el nivel o el grado de vigilia y su conexión con el medio, los estímulos y en particular con las personas queridas

Validación

La confiabilidad y validación de esta prueba se llevó a cabo al medir con la misma escala a pacientes con cáncer hospitalizados, sin cáncer hospitalizados y pacientes no hospitalizados de edades de 1-16 años, valorada por ambos padres de manera independiente encontrándose una P Pearson de 0.65 ($p < 0.0001$) y un coeficiente de confiabilidad de 0.71. por lo que se considera que esta escala es aplicable para distinguir diferentes niveles de funcionalidad en pacientes hospitalizados o no.

Tabla 8 Valoración Funcional de Lansky

Lasnky Score (LS)	Descripción
100	Plenamente activo
90	Limitación mínima en actividades físicas extenuantes
80	Activo, pero se cansa mas rápidamente en juegos extenuantes
70	Juega menos o dedica menos tiempo a juegos activos
60	Encamado hasta el 50% del día, muy pocos juegos activos con asistencia y supervisión.
50	Precisa considerablemente asistencia para cualquier juego activo; es capaz de participar en juegos reposados
40	Pasa la mayor parte del día en la cama; capaz de iniciar actividades reposadas
30	Frecuentemente dormido; precisa notable ayuda para realizar actividades reposadas
20	No juega; no se levanta de la cama; participación pasiva
10	No responde a estímulos
0	Éxitos.

Esta escala es apropiada para utilizarse en niños con:

- Cualquier tipo de enfermedad incapacitante (validada ya en pacientes oncológicos)
- Edades de 1-16 años
- Pacientes hospitalizados o ambulatorios
- En tratamiento activo a largo plazo

Procedimientos

La escala será:

- Evaluada por los padres de acuerdo a los ítems establecidos
- Evaluada previo al inicio del tratamiento
- Reaplicada para valorar los cambios con respecto al tiempo posterior al inicio de tratamiento a los 6,12, 18 y 24 meses.

ANTECEDENTES

La Enfermedad de Gaucher es un error innato del metabolismo de los glicoesfingolípidos que se caracteriza por el acúmulo de sustrato, la glucosilcerámica caracterizada por la afectación del bazo, hígado, médula ósea y sistema nervioso central. Se presenta bajo tres formas clínicas: Tipo I o crónica no neuropática, tipo II o neuropática aguda, tipo III o neuropática subaguda. Las manifestaciones clínicas más frecuentes del tipo I son: hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y leucopenia ocasional, dolor óseo, osteopenia, necrosis ósea, e infiltración medular, estas alteraciones clínicas, bioquímicas y patológicas se reflejan de manera directa con una calidad de vida deficiente en los pacientes, que los incapacita en su desarrollo personal, familiar y social ²⁰.

Personal: El impacto va desde las manifestaciones clínicas ya descritas y las limitaciones que le imponen al paciente para integrarse a las actividades propias de su edad. Por ejemplo la hepatoesplenomegalia limita para asistir a la escuela por riesgo de trauma abdominal o simplemente para acudir a consultas de seguimiento. Una vez iniciada la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y con la mejoría significativa de la evolución clínica solo deben faltar a sus actividades el día que corresponde a la infusión de la enzima (cada 15 días).²⁰

Familiar: El nacimiento de un paciente con Enfermedad de Gaucher, puede ocasionar sentimientos de culpa en los padres y en la actitud que presenten que puede ir desde la negación hasta la sobreprotección, así como las hospitalizaciones que derivan de las complicaciones de la enfermedad, lo que altera el ritmo de vida familiar.²⁰

Social: El impacto se refleja en las horas que las personas afectadas, en este caso los padres de los niños y los niños que padecen la enfermedad, deben destinar para acudir a consulta con el objetivo de resolver complicaciones derivadas de la enfermedad. Esto implica para el grupo social una disminución en la productividad, además de los gastos de atención médica.²⁰

La Enfermedad de Gaucher tipo 1 puede presentarse y ser diagnosticada en la edad adulta y aproximadamente la mitad de los casos se diagnostica antes de los 10 años, la presentación en la edad pediátrica se correlaciona con un pronóstico desfavorable y una rápida progresión de las complicaciones de la enfermedad¹⁰. En 1991 se inició la terapia de reemplazo enzimático y hoy en día hay más de 4000 pacientes alrededor del mundo que la reciben. Se ha descrito anteriormente como la TRE previene la progresión y aminora la presencia de anemia, trombocitopenia, viceromegalia, dolor óseo, previene la aparición de complicaciones óseas y normaliza el crecimiento y así mejora la calidad de vida³. Sin embargo no existe en México ninguna serie que evalúe como es la mejoría de la calidad de vida posterior al inicio de la terapia de reemplazo enzimático.

La calidad de vida es evaluada periódicamente en los pacientes con Enfermedad de Gaucher por medio de la prueba de bienestar en salud SF-36, una prueba que evalúa la percepción de salud de los pacientes, fácil de usar, aceptable por los pacientes y es reproducible y traspolable a cualquier enfermedad crónica. Ha sido utilizada para valorar la calidad en pacientes con artritis reumatoide, migraña hipertensión, trasplante cardíaco y postoperados de colecistectomía, sin embargo su principal limitante es que solo ha sido descrita y validada en pacientes mayores de 16 años y que por las características del mismo cuestionario es auto aplicable.²⁵ En la Enfermedad de Gaucher se considera el cuestionario para valorar la calidad de vida por excelencia en todo el mundo, sin

embargo no existe ninguna escala que se haya utilizado directamente en la población pediátrica con esta enfermedad para valorar la calidad de vida.

La escala de Lansky es una escala que se aplica a los padres para valorar el índice de actividad del niño a partir de sus actividades de juego. Inicialmente es una escala que se describió para pacientes oncológicos que demandaban no solo una valoración de sobrevida, sino también de la calidad de vida a nivel psicosocial y funcional del día a día.²³ Las escalas de valoración que existen tales como la escala de desarrollo psicomotor (Denver II), de intelecto (Escala de Weshcler), comportamiento (Child Behaviour Checklist) o de problemas de aprendizaje (Illinois Test for Psycholinguistic abilities) subestiman las demás áreas de funcionalidad de los niños.

Actualmente esta escala es aplicada principalmente pacientes oncológicos y está autorizada como parte de los protocolos de seguimiento en cáncer de páncreas en Estados Unidos,²⁶ para cuidados paliativos en pacientes con cáncer en Chile.²¹ En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se utiliza dentro de la clínica de tumores cerebrales en el protocolo de tratamiento para astrocitomas y ependimomas²². El conceso Mexicano de Enfermedad de Gaucher en 2010 hace mención de dicha escala para valorar la calidad de vida sin encontrarse hasta el momento ninguna serie que la aplique²⁰.

Tras una década de haberse iniciado la terapia de reemplazo enzimática (TRE), la enfermedad de Gaucher (GD) se ha transformado, no solo por los efectos directos del tratamiento que reducen las complicaciones propias de la enfermedad y previenen la aparición de las mismas. De manera indirecta la TRE ha provocado que el contacto médico paciente sea más estrecho debido a la frecuencia y regularidad con la que se administra el tratamiento y por tanto ha mejorado el seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo. La experiencia con la TRE se puede resumir en 3 puntos cardinales, 1) La disminución de la hepatoesplenomegalia que disminuye radicalmente en el transcurso de 1-3 años. 2) Corrección de anemia, trombocitopenia y leucopenia en 1-5 años y 3) Resolución y prevención de la aparición de osteoporosis y osteopenia después de 2 años de haber iniciado TRE.³ En algunas ocasiones el inicio de TRE de manera inmediata tras el diagnóstico salva la vida del paciente ya que si bien tarda varios meses en presentar un cambio fenotípico y reversibilidad de las comorbilidades, en pacientes pediátricos se presenta un cambio significativo inicial a las pocas semanas de haber iniciado el tratamiento^{3,5,17} Estos cambios mejoran la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad que pueden tener una vida mucho más productiva, sin embargo, solo existe descrito en la literatura, la valoración de la calidad de vida en pacientes mayores de 16 años, por lo que este estudio, también tiene como objetivo evaluar la calidad de vida en los pacientes pediátricos tras la TRE, en niños con una escala (Escala de Lansky) aplicada de acuerdo a las funciones propias de la edad, que ha sido validada para otras enfermedades crónicas como el cáncer^{3, 21,22,23,25}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad de Gaucher es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi con una prevalencia aproximada de 1/450 homocigotos, 100 veces más que la prevalencia en la población general: 1/40 000 a 1/60 000) siendo hasta en un 96% tipo I. En Estados Unidos se ha reportado una incidencia 1:40 000 en la población general y 1:400-1:800 en descendientes de judíos Ashkenazi. En México no se cuenta con ningún reporte epidemiológico sobre la prevalencia y la incidencia de Enfermedad de Gaucher. Actualmente existen dos terapias específicas para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher: La terapia enzimática sustitutiva (Imiglucerasa, Velaglucerasa, Taliglucerasa)¹⁷ y la terapia de reducción de sustrato (Miglustat). Actualmente la terapia sustitutiva es la que se utiliza en pacientes pediátricos y es la que ha mostrado mayores beneficios. Dichos tratamientos han dado la oportunidad a los pacientes con la enfermedad de aspirar a una esperanza de vida más larga ya que reduce las complicaciones hematológicas y viscerales causantes de la mortalidad en estos pacientes así como también mejora la calidad de vida y de incorporación a la sociedad de manera productiva ya que previene y disminuye la aparición de lesiones y complicaciones óseas tales como las fracturas patológicas, las crisis óseas y la presencia de necrosis avascular, hace poco más de 20 años, el tratamiento de esta enfermedad era expectante con periodos de hospitalización prolongados y recidivantes en un periodo de tiempo muy corto. Actualmente la experiencia en nuestro medio es muy limitada dada la incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Gaucher en México y tampoco se cuenta con ningún estudio que reporte la mejoría de la calidad de vida de estos pacientes una vez iniciada la terapia de remplazo enzimático, por lo que este trabajo presenta una valoración del impacto de la terapia de remplazo enzimático a la calidad de vida de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿La Terapia de reemplazo enzimática mejora la calidad de vida en los pacientes con Enfermedad de Gaucher?

JUSTIFICACION

En nuestro país se tiene poca experiencia con el tratamiento en la Enfermedad de Gaucher ya que la terapia de remplazo enzimática es relativamente nueva y la prevalencia en México es incierta, Actualmente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se da tratamiento de terapia de reemplazo enzimática a pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1, por lo que tenemos la oportunidad de valorar la mejoría en la calidad de vida una vez iniciado dicho tratamiento y así generar nueva experiencia que permita la incorporación de estos pacientes a la sociedad, mejorando no solo su calidad de vida personal, sino también la de sus familias.

OBJETIVOS:

Generales:

- Describir los cambios en la calidad de vida en cinco casos de pacientes con Enfermedad de Gaucher después del reemplazo enzimático.

Específicos:

- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático en los niveles de hemoglobina y plaquetas en pacientes con Enfermedad de Gaucher
- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático en el tamaño hepático y esplénico en pacientes con Enfermedad de Gaucher
- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático para prevenir la aparición de crisis óseas, osteonecrosis y reducción en la infiltración a medula ósea en pacientes con Enfermedad de Gaucher
- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático para disminuir o eliminar los episodios de dolor óseo en pacientes con Enfermedad de Gaucher
- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático para evitar la realización de esplenectomía en pacientes con Enfermedad de Gaucher
- Describir el impacto de la terapia de reemplazo enzimático en las actividades diarias de acuerdo al grupo etario de cada paciente con Enfermedad de Gaucher

HIPOTESIS

La administración de terapia de reemplazo enzimático, mejora la calidad de vida y la evolución clínica de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.

MATERIAL Y METODOS

PACIENTES:

Este estudio incluyó cinco pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1 que recibieron terapia de reemplazo enzimático de los cuales cuatro aun reciben TRE y se reporta un deceso por causas no relacionadas a complicaciones de la enfermedad. Todos los pacientes fueron diagnosticados por determinación de la actividad del gen de glucocerebrosidasa ácida (GBA) y cuentan con estudio genético con lo que se identificó cada una de las mutaciones (Tabla 10). Todos los pacientes cursan con Enfermedad de Gaucher y se han clasificado de acuerdo a su fenotipo; se encuentran en el rango de edad de 1-10 años y se encuentran recibiendo TRE con Imiglucerasa cada 2 semanas en infusión continua a dosis de 60 UI/kg y uno con Velaglucerasa (60 UI/kg) debido a que al momento de incluirse en el estudio ya recibía TRE con dicho medicamento en otra unidad hospitalaria.

SEGUIMIENTO:

El seguimiento de estos pacientes se realiza comparando los siguientes parámetros previos al inicio de la terapia de reemplazo y posteriormente se da seguimiento a los 6, 12, 24 y 30 meses de haber iniciado el tratamiento sustitutivo. Los marcadores para seguimiento son:

- 1) Clínicos / Antropométricos: Se consideran peso y talla de los pacientes, así como percentiles para edad en las curvas del Center for Disease Control and Prevention (CDC) de crecimiento.
 - a) P/E
 - b) P/T
 - c) T/E
- 2) Biomarcadores: Se consideran biomarcadores todas las pruebas bioquímicas sanguíneas que sean susceptibles de modificarse con la TRE.
 - a) Hemoglobina
 - b) Hematocrito
 - c) Plaquetas
 - d) Quitotriosidasa
- 3) Valoración visceral: Se considera en este apartado la presencia de hepatomegalia y esplenomegalia medida por ultrasonografía y clínicamente por la medición de borde hepático y esplénico.
 - a) Volumen hepático
 - b) Volumen esplénico
 - c) Borde hepático
 - d) Borde esplénico
- 4) Valoración esquelética: Se consideran en este apartado las deformidades óseas o la infiltración a medula ósea, así como la presencia de fracturas patológicas o necrosis ósea medidas a través de pruebas de imagen.
 - a) Resonancia Magnética de extremidades inferiores en T1 y T2
- 5) Calidad de vida: Se considera para su seguimiento utilizar:
 - a) Escala funcional de juegos de Lansky previo al inicio de iniciar TRE y posterior a la misma a los 6,12,18 y 24 meses de haber iniciado el tratamiento.

CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON TRE ⁶:

1. Hemoglobina:
 - a. Concentración de Hemoglobina a los 12-24 meses
 - b. >11.0 g/dl para mujeres
 - c. >12 g/dl para varones
 - d. Independientemente de transfusiones. Sin síntomas de síndrome anémico
 - e. Mantener los valores estables tras 12-24 meses en tratamiento.
2. Plaquetas:
 - a. Incremento de la cifra basal durante el primer año en tratamiento suficiente para mantener valores hemostáticos.
 - b. Pacientes no esplenectomizados.

- c. Trombocitopenia moderada ($>40 \times 10^9$) incremento en 1.5-2 veces cifras basales por año y alcanzar valores normales durante el segundo año.
 - d. Trombocitopenia grave ($<40 \times 10^9$) incremento de 1.5 veces el primer año de tratamiento y aumento continuado durante los siguientes 2-5 años aunque no alcance los valores normales.
3. Volumen hepático:
 - a. Reducción y mantenimiento del volumen hepático a valores normales ó 1.5 veces el valor normal (en función de superficie corporal)
 - b. Reducción del volumen hepático del 20-30% entre los 12 -24 meses y entre 30-40% entre los 3-5 años.
 4. Volumen esplénico
 - a. Reducción y mantenimiento del volumen esplénico de 2-8 veces el volumen normal (en función de la superficie corporal del sujeto)
 - b. Reducción del volumen esplénico del 30-50% en el primer año y del 50-60% entre los años 2-5
 5. Enfermedad ósea
 - a. Reducir o eliminar dolor óseo durante los 12-24 meses
 - b. Prevenir crisis óseas.
 - c. Prevenir osteonecrosis y aplastamiento subcondral articular
 - d. Mejorar la densidad ósea entre 3-5 años.
 6. Biomarcadores
 - a. Pacientes con actividad de Quitotriosidasa (genotipo normal o heterocigoto para duplicación de 24 pb) Descenso entre 40-70% de los valores basales durante los 12-24 meses

Además deberá alcanzar percentiles óptimos (p3-p95) para sexo y edad

DEFINICION DE RESPUESTA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

1. **Óptima:** Alcanzar al menos 5 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento. (debe estar incluido el punto 5)
2. **Sub óptima:** Alcanzar solamente 3-4 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento.
3. **No respuesta:** Alcanzar 2 ó menos criterios de respuesta a los 4 años de tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Este estudio se trata de una serie de casos que se centra en pacientes con Enfermedad de Gaucher que reciben terapia de reemplazo enzimático y cuya finalidad es describir la mejoría en evolución clínica y en la calidad de vida una vez iniciado el tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo. Para tal finalidad se describen las siguientes variables:

- **Dependientes:** Parámetros antropométricos, viscerales y esqueléticos, así como biomarcadores de la enfermedad.
- **Independiente:** Terapia de Reemplazo enzimático con Imiglucerasa / Velaglucerasa 60UI/kg cada 2 semanas.

- **Concurrentes:** Edad, sexo y lugar de procedencia,
- **Confusoras:** Comorbilidades asociadas o no a Enfermedad de Gaucher.

DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Tabla 9

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Expresión de la variable
Parámetro antropométrico	Evalúa el tamaño, las proporciones y la composición del cuerpo humano. ²⁵	Se obtiene a partir de percentilar el peso y la talla para la edad, así como peso para talla. Obtenido de los expedientes clínicos.	Cuantitativa, continúa.	Se expresa en porcentaje en base a p50 =100% para P/E, P/T y T/E de las gráficas de la CDC.
Biomarcadores	Característica objetivamente medida y evaluada como indicador de procesos normales o patológicos, o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. ²⁹ Es indicador de factor de riesgo, estado o tasa de enfermedad convirtiéndose en una característica que se puede medir y evaluar objetivamente ³⁰	Se obtiene a partir de pruebas de laboratorio reportadas en el expediente clínico de cada paciente.	Cuantitativa, discreta	Se expresa en valores numéricos y decimales
Parámetro visceral	Evalúa el tamaño y las proporciones de los órganos internos del cuerpo humano	Se obtendrá del registro de borde hepático y esplénico de cada paciente así como el volumen de	Cuantitativa, continúa.	Se expresa en valores numéricos

	como hígado, riño, bazo, corazón.	hígado y bazo por ultrasonografía reportado en el expediente clínico.		
Parámetro esquelético	Evalúa las características estructurales de los huesos tanto normales como anormales	Se obtendrá de los reportes de Resonancia magnética de fémur en el expediente clínico.	Cualitativa.	Se expresan las alteraciones encontradas en el estudio comparadas con estudios previos y subsecuentes.
Terapia de reemplazo enzimático (TRE)	Consiste en suministrar al paciente la proteína exógena que en su organismo no produce ³¹	Se aplica a todos los pacientes 60 UI/kg/do cada 2 semanas, se obtiene información sobre su administración del expediente clínico	Cuantitativa continúa.	Se expresa el número de TRE administradas.
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento ³²	Se obtendrá del expediente clínico.	Cuantitativa continua	Se expresa en meses.
Lugar de procedencia	Nacionalidad, estado o municipio donde nació o se origina una persona. ³²	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativa.	Se expresa estado de procedencia.
Sexo	Condición orgánica fenotípica masculina o femenina de un individuo. ³²	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativa.	Se expresa como masculino (M) o femenino (F)
Comorbilidades	Trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica	Se obtendrá del expediente clínico, que sean diagnósticos	Cualitativa.	Se expresa como diagnósticos establecidos

	la coexistencia de dos o más patologías no relacionadas. ³¹	establecidos y que reciban tratamiento apropiado o reciban seguimiento.		en cada paciente.
--	--	---	--	-------------------

P/E: Peso para la edad T/E: Talla para la edad. P/T: Peso para la talla. CDC: Centers for Disease Control and Prevention

RESULTADOS.

En este estudio se incluyeron los casos hasta el momento con Enfermedad de Gaucher, que reciben tratamiento en la Clínica de enfermedades lisosomales del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se tiene registrada hasta el momento, una población de cinco casos de enfermedad de Gaucher, de los cuales hasta el momento, todos son catalogados fenotípicamente como Gaucher tipo 1. Todos los pacientes cuentan con estudio genotípico y niveles de actividad de enzima Glucocerebrosidasa ácida (GBA). Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 10.

TABLA 10. Características demográficas.

Características/ Paciente	1	2	3	4	5
Sexo	M	F	F	M	M
Edad (meses)	49 meses	80 meses	15 meses	27 meses	122 meses
Lugar de procedencia	Estado de México	Estado de México	Estado de México	Distrito Federal	Campeche
Peso (Kg) Inicial/final	9.2/14	16.3/21	6.2/7.1	7.5/11	27.3/31.3
Talla (cm) Inicial/final	71/99.5	90/114	67/71	76/91	134/136
Antecedentes familiares de	no	no	Gaucher en hermano	no	no
Años con TRE	2 años	3 años	6 meses	1 año	2 años
Año de Dx de EG	2012	2009	2013	2014	2012
Mutación	G inserción (84GG)/c.1184 (5356F)	2 copias: p.L444P/c.1448T>C	homocigota p.L444P/c.1448T>C	homocigota p.L444P/c.1448T>C	c.485T>C por p.M162T/c.1604G>A por p.r535H
Actividad GBA	0.6	1.045	-0.04	0.78	1.50
Fenotipo	1	1	1	1	1

TRE: Terapia de reemplazo enzimático

EG: Enfermedad de Gaucher

GBA: Glucocerebrosidasa ácida

dos de los pacientes al momento de ingresar a la Clínica de Enfermedades lisosomales, ya se encontraban en TRE, uno en EUA, recibió 11 infusiones enzimáticas y uno en Chetumal, recibió dos años de tratamiento, sin haber suspendido el tratamiento. tres de ellos iniciaron tratamiento en el Hospital Infantil de México, donde se realizó el diagnóstico de la enfermedad.

A continuación se muestran los resultados del seguimiento de cada uno de los parámetros de los pacientes incluidos en esta serie.

Paciente 1

Se recabó información del resumen clínico que presentó el familiar en donde se hizo el diagnóstico a los 13 meses de edad con hepatosplenomegalia, falla de medro, pancitopenia e infecciones de vía aérea superior recurrentes, se corroboró, a su ingreso a la clínica la presencia de hepatosplenomegalia con borde hepático a 4 cm bajo borde costal, borde esplénico a 5 cm bajo borde costal, pancitopenia. Y desnutrición Grado II. El paciente ingreso tras haber recibido 11 TRE en EE.UU. con Imiglucerasa a su ingreso a nuestra clínica continuó con dicho tratamiento.

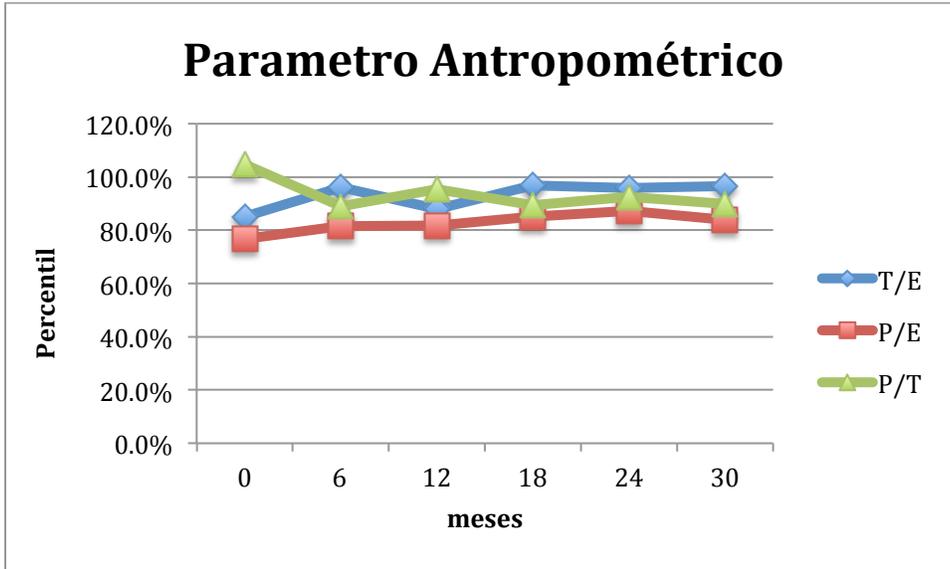
El paciente presentó mala evolución nutricional, y a pesar de la administración regular de las infusiones, no recuperó velocidad de crecimiento pondo-estatural, sin embargo se encontró con disminución de visceromegalias, (Gráfica 3, Tabla 13) y mejoría en los parámetros bioquímicos, (Gráfica 3 y 4) se hizo énfasis en el plan dietético nutricional, con lo que hubo una adecuada ganancia ponderal logrando peso para la edad dentro de percentiles para la edad, sin embargo se encontró con detención del crecimiento por lo que se realizó abordaje para descartar otras causas de talla baja diagnosticándose acidosis tubular renal (19 meses después de iniciar TRE), se inició tratamiento con citratos de potasio, presentando una recuperación pondoestatural, actualmente en percentiles adecuadas para su edad y sexo. (Tabla 12 y Gráfica 1) También durante el seguimiento el paciente desarrolló hipoacusia (24 meses después de iniciar TRE) la cual se clasificó como hipoacusia severa derecha e hipoacusia profunda izquierda para frecuencias altas, actualmente utiliza dispositivo auxiliar, sin presentar por ello disminución en la calidad de vida o funcionalidad, No se consideró una comorbilidad ya que puede ser secundaria a la enfermedad. No se cuenta con datos de volúmenes hepático y esplénico iniciales ya que no se reportó en el resumen de referencia donde recibió tratamiento inicialmente, sin embargo se observó desaparición de visceromegalia de acuerdo a clínica La Tabla 13 muestra los resultados de los parámetros esqueléticos en la que se observó disminución de la infiltración medular y ausencia de remodelación ósea en el estudio de seguimiento a los 30 meses.

PARÁMETRO ANTROPOMÉTRICO.

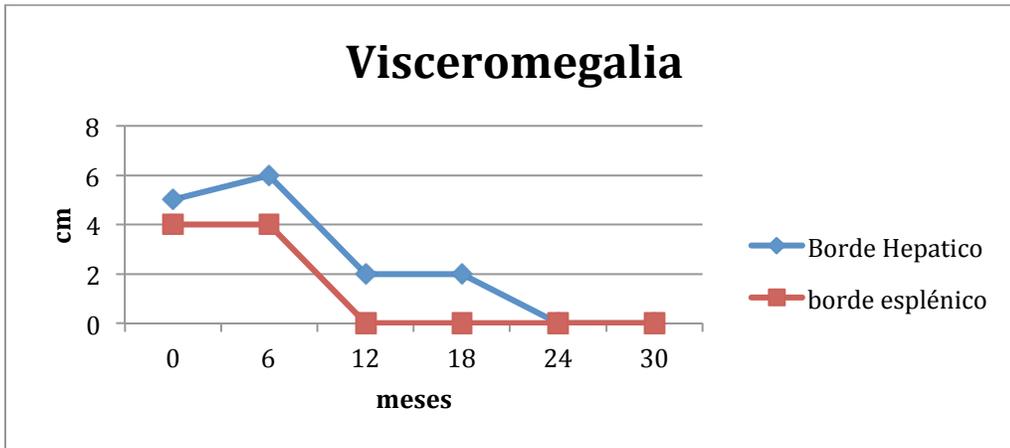
Tabla 11

Parámetro	INICIO TRE	6 MESES TRE	12 MESES TRE	18 MESES TRE	24 MESES TRE	30 MESES TRE
Edad (meses)	19	25	31	36	43	49
Peso	9.2	10.5	11.2	12.2	13.5	14
Talla	71	84.5	88.5	92.3	95.6	99.5
#TRE	11	22	43	75	108	164

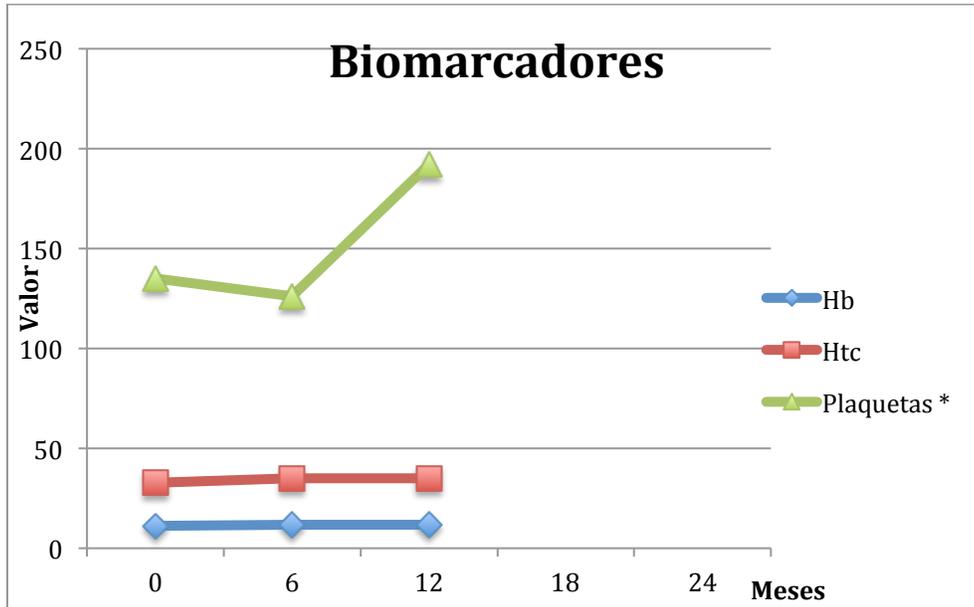
Gráfica 1



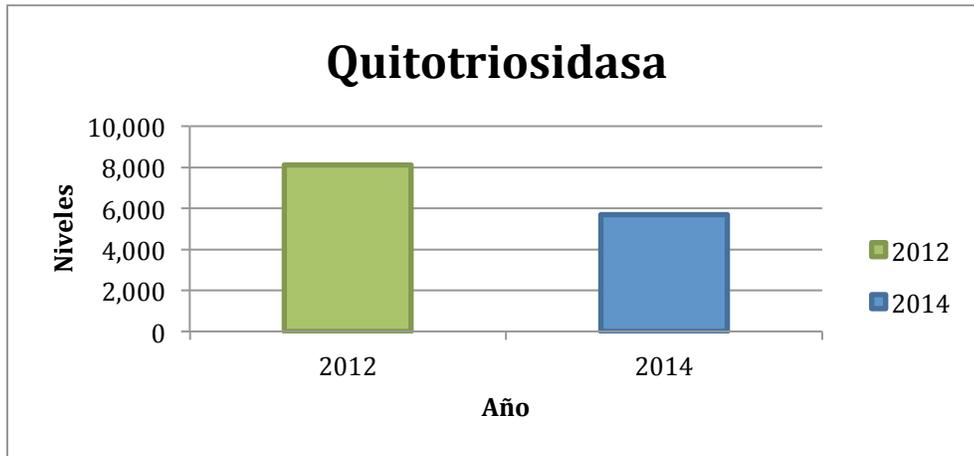
Gráfica 2



Gráfica 3



Gráfica 4



PARÁMETROS VISCERALES

Parámetro	INICIO TRE	18 MESES TRE	30 meses TRE
Volumen hepático	NR	250.4 cc	457 cc
Volumen Esplénico	NR	111.9 cc	296 cc

NR: No registrado.

VALORACIÓN ESQUELÉTICA.

Tabla 13 RMN de Fémur.

20.09.13	Deformidad de cabeza femoral, zonas coalescentes en extremo medial y distal de la medula ósea en ambos fémures. Pérdida de la esfericidad de la cabeza femoral de lado derecho, con imágenes puntiformes hipointensas. Zonas diafisiarias desde el tercio superior al inferior se aprecian imágenes hiperintensas en T2 y STIR que se extienden en todo el espesor de la medula ósea con imágenes en parches. Deformidad por ensanchamiento de las zonas diafisiarias en el tercio medio e inferior, observándose además tenues imágenes de aspecto serpentiginosas hipointensas en todas las secuencias. Hacia ambas regiones inguinales se aprecian imágenes ovoideas hipointensas en T1 y T2 e hiperintensas en STIR.
12.04.15	Se observan imágenes en parche en el interior de la medula ósea del tercio superior y medio de las diáfisis de ambos fémures, con comportamiento hipointenso en secuencias T1 y T2, debido a infiltración medular.

Paciente 2.

En el año 2009, la paciente fue ingresada para estudio de hepatoesplenomegalia masiva, trombocitopenia severa que requirió múltiples transfusiones sanguíneas por hemorragias recurrentes e infecciones de repetición que ameritaron múltiples esquemas antibióticos. Se realizó biopsia hepática con reporte de infiltración por células de Gaucher en ese mismo año, sin embargo la paciente dejó de acudir al hospital y regresó tres años después con hepatoesplenomegalia masiva, anemia y trombocitopenia. Inició TRE pero inicialmente la paciente presentó mal apego al tratamiento el primer año, posteriormente con buena adhesión al mismo. Se corroboró una pobre alimentación que repercutió en la ganancia ponderal por lo que se enfatizó en los cuidados higiénico-dietéticos con lo que la paciente presentó mejoría pondo-estatural, disminución de visceromegalia y ausencia de cuadros de sangrado y otros datos de anemia y trombocitopenia (Tabla 14,15 y Gráficas 5,6,7).

Durante el seguimiento la paciente cursó con hipertrofia amigdalina grado IV así como infecciones de vías aéreas de repetición y obstrucción de vía aérea superior por lo que se realizó amigdalectomía en el año 2013.

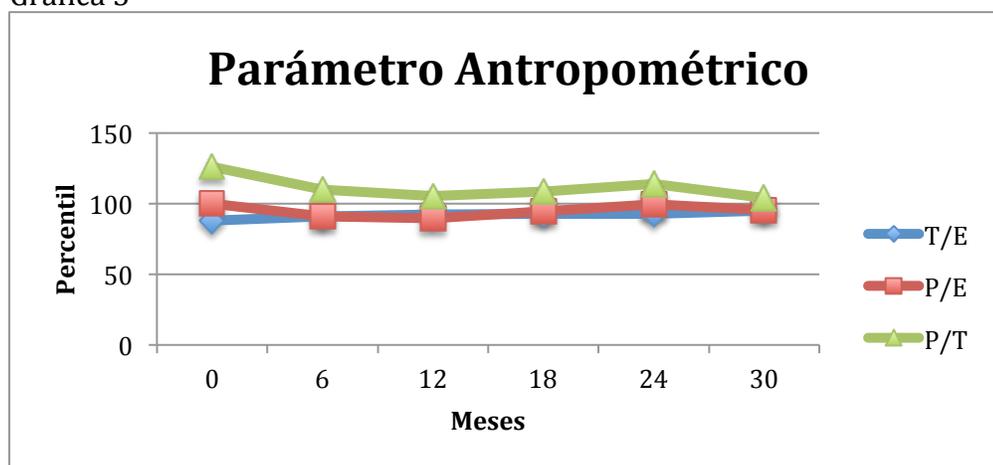
No se cuenta con registro de Quitotriosidasa previo al inicio del tratamiento sin embargo se reporta un valor actual de 6085 a los dos años de TRE. Se observó una disminución del volumen esplénico en últimos dos ultrasonidos así como desaparición del borde hepático y disminución franca del borde esplénico. En el estudio de RMN se observó imagen de matraz de Erlenmeyer sin embargo con disminución de infiltración medular, así como ausencia de otras lesiones óseas que se reportaron en el estudio inicial.(Tabla 16)

PARÁMETRO ANTROPOMÉTRICO

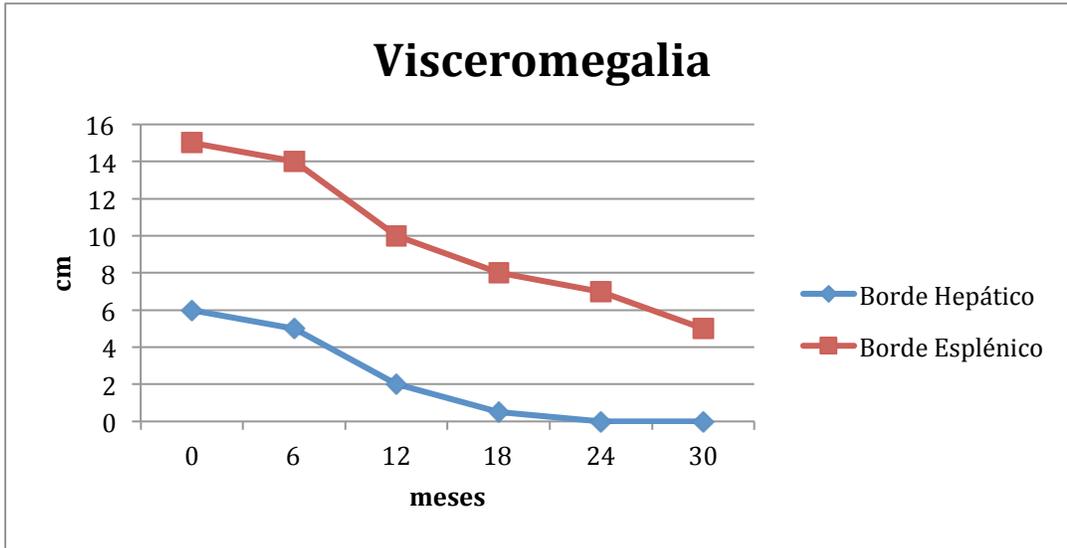
Tabla 14

Parámetro	INICIO TRE	6 MESES TRE	12 MESES TRE	18 MESES TRE	24 MESES TRE	30 MESES TRE
Edad (meses)	50	56	62	68	75	80
Peso	16.3	15.8	16.5	18.5	20.85	21
Talla	90	96	101	105	109	114
#TRE	1	13	21	33	43	55

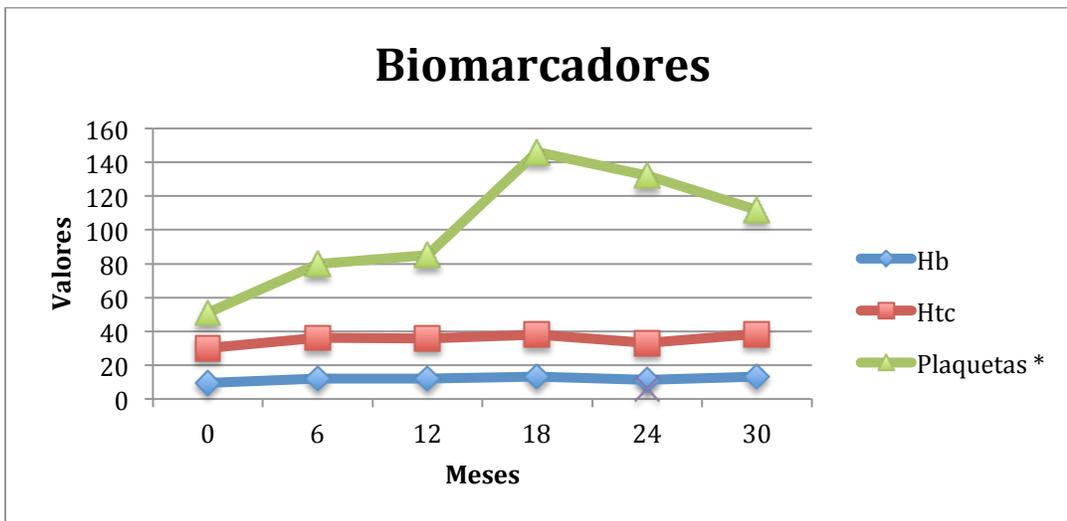
Gráfica 5



Gráfica 6



Gráfica 7



PARÁMETRO VISCERALES

Tabla 15

Parámetro	INICIO TRE	12 MESES TRE	30 meses TRE
Volumen hepático	NR	888 cc	NR
Volumen Esplénico	NR	338 cc	335 cc

NR: No registrado

VALORACIÓN ESQUELÉTICA.

Tabla 16 RMN de Fémur

26.04.12	Imagen hiperintensa en metafisis con extensión a diáfisis distal en ambas extremidades con predominio izquierdo correspondiente a depósito de grasa. Adelgazamiento cortical, edema de tejidos blandos en región posteromedial derecha, derrame articular leve bilateral.
10.10.13	Estudio de control de enfermedad de Gaucher, con menor afección de la médula ósea que en estudio previo. Se observa aspecto tubular de la diáfisis de los fémures con discreto ensanchamiento epifisiario.
06.11.14	Cambios en médula ósea de ambos fémures compatible con infiltración por enfermedad de base. Persistencia del aspecto tubular de la diáfisis de los fémures con leve ensanchamiento epifisiario que confiere imagen de matraz de Erlenmeyer.

Paciente 3

Paciente que fue referida al Hospital Infantil de México por presentar hepatoesplenomegalia, falla de medro e infecciones de vía aérea de repetición, se realizó el diagnóstico a los 12 meses de edad. Durante el seguimiento se encontró con una adecuada ganancia ponderal estatural manteniéndose en percentiles para sexo y edad (Tabla 17, Gráfica 8). Se observó disminución de la visceromegalia por disminución de los bordes hepático y esplénico (Gráfica 9). En la resonancia magnética nuclear no se observó cambios característicos de la enfermedad. (Tabla 19). Hubo mejoría discreta de los parámetros bioquímicos (Gráfica 10).

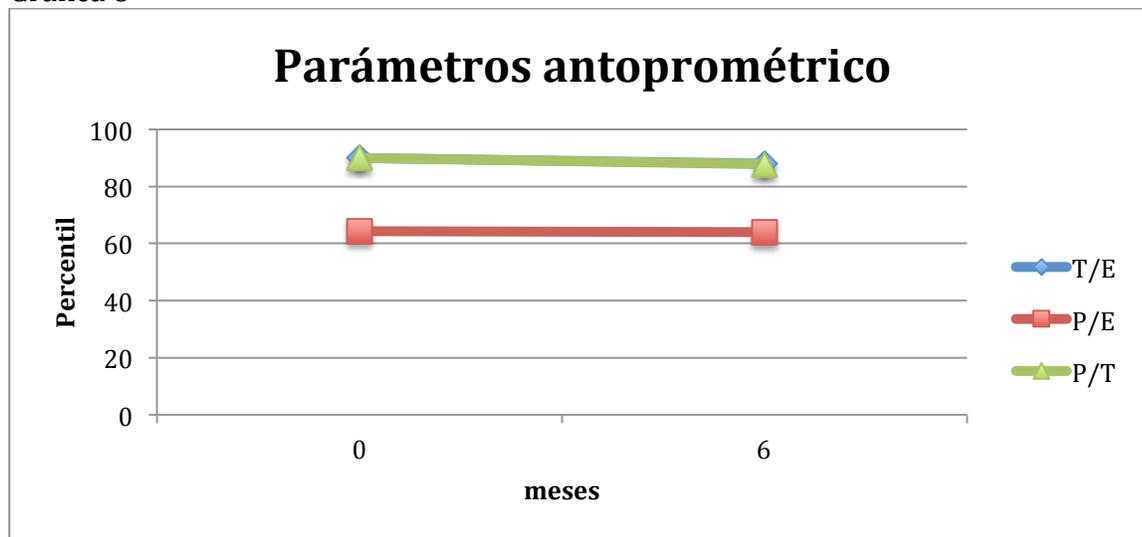
Llama la atención que la paciente presentó genotipo homocigoto para p.L444P que es compatible con fenotipo 3 de la enfermedad, sin embargo no manifestó sintomatología neurológica, por lo que fenotípicamente se clasificó como enfermedad de Gaucher tipo I. Solo recibió 6 meses de tratamiento con TRE ya que falleció durante el seguimiento del estudio a los 18 meses de edad por ingesta de cuerpo extraño en vía aérea superior. En esta paciente no se tomaron niveles de Quitotriosidasa.

PARÁMETRO ANTROPOMÉTRICO

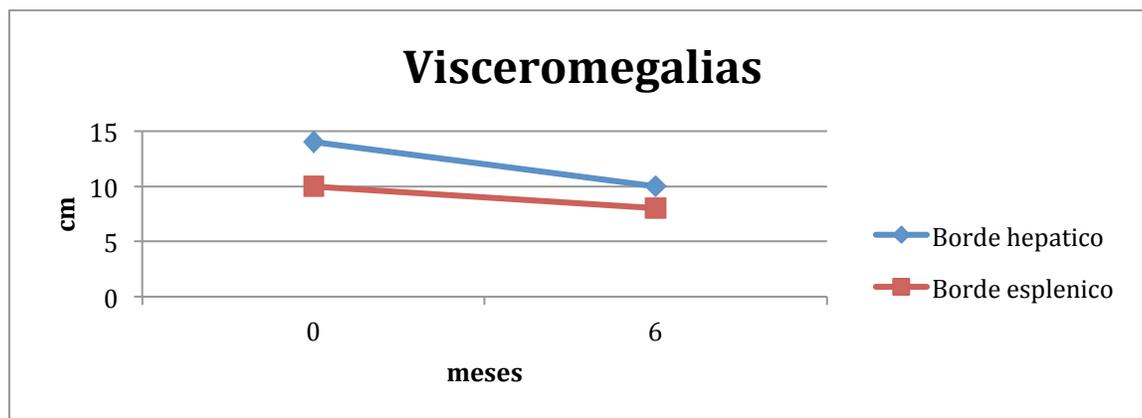
Tabla 17

Parámetro	INICIO TRE	6 MESES TRE
Edad (meses)	12	18
Talla	67	71
Peso	6.23	7.1

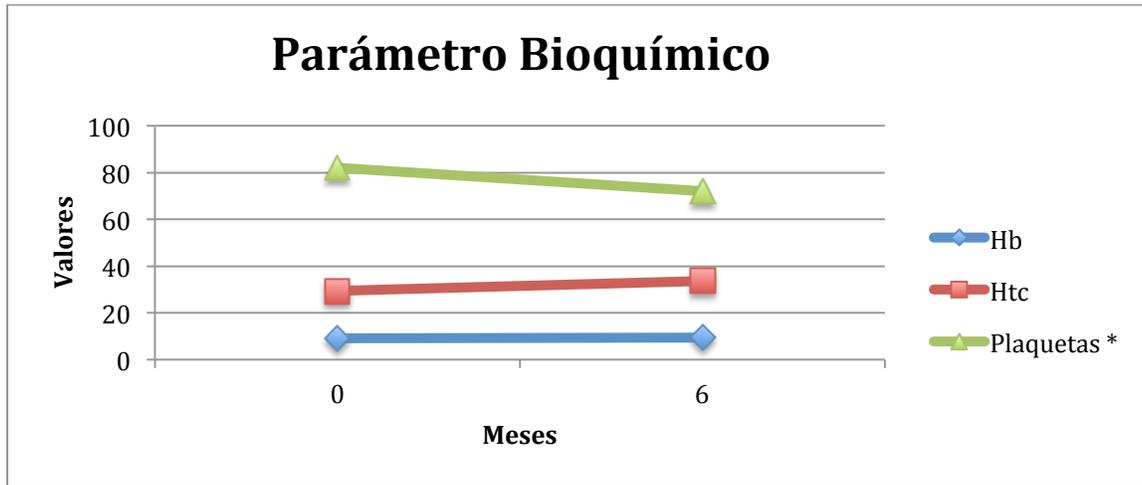
Gráfica 8



Gráfica 9



Gráfica 10



PARÁMETROS VISCERALES

Tabla 18

Parámetro	INICIO TRE
Volumen hepático	88.9 cc
Volumen Esplénico	860.4 cc

VALORACIÓN ESQUELÉTICA.

Tabla 19 RMN FÉMUR

19.08.13	Sin evidencia de necrosis de cabeza femoral, los fémures se encuentran con morfología adecuada con cambios en la intensidad de señal al encontrar la médula hipo intensa en la secuencia de eco de gradiente, lo que sugiere incremento de la celularidad.
----------	--

Paciente 4.

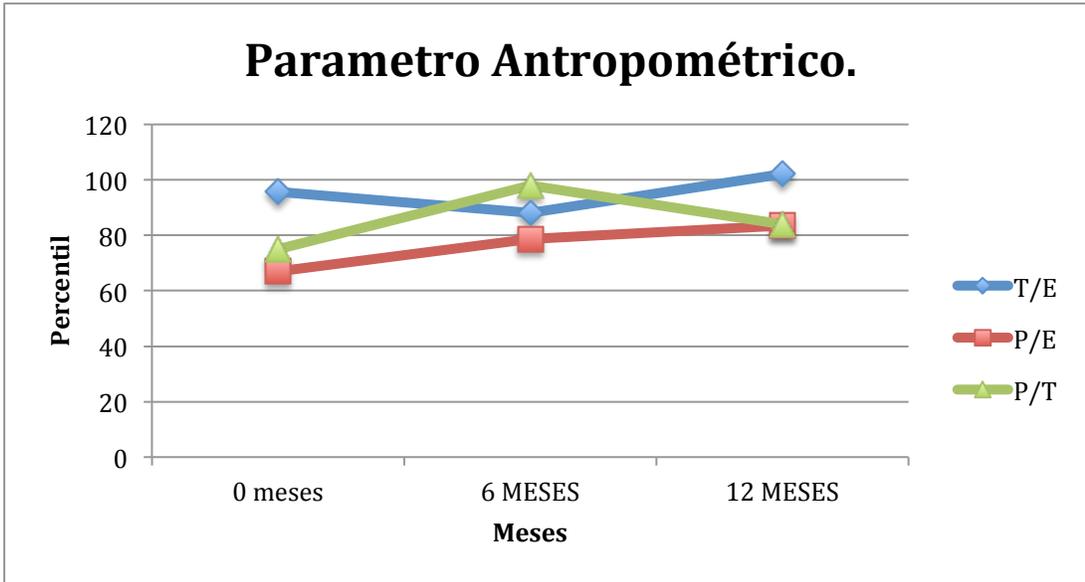
Paciente que ingresó con historia infección respiratoria recurrente, hepatoesplenomegalia, detención del crecimiento y anemia, al inicio de la TRE presentó dolor óseo e incapacidad funcional, se diagnosticó inicialmente como crisis ósea, sin embargo ante la historia reciente de neumonía se tuvo sospecha clínica de osteomielitis por lo que se cubrió con antibióticos, a pesar de que el cuadro de crisis ósea puede ser indistinguible de la osteomielitis, Se corroboró diagnóstico de osteomielitis secundaria con gamma grama óseo, RMN (Tabla 23) legrado óseo y cultivos positivos, posteriormente a las 6 semanas de tratamiento remitió y se apreció mejoría clínica y radiológica. El paciente cursó con 7 cuadros de neumonías adquiridas en la comunidad graves, que requirieron manejo con ventilación mecánica, por lo que se realizó biopsia de pulmón (a los 10 meses de haber iniciado TRE) evidenciando infiltración de células de Gaucher, situación que es poco frecuente en pacientes con Gaucher³³ Actualmente el paciente es dependiente de oxígeno ambulatorio, y broncodilatadores. El paciente inició terapia con Imiglucerasa de 120 UI/Kg posteriormente se administra a 60UI/kg de acuerdo a las guías de tratamiento⁶. A pesar de las comorbilidades presentadas, el paciente se encuentra con mejoría de la calidad de vida respecto al inicio de su patología (Gráfica 18), así como también se ha logrado evidenciar mejoría en el estado nutricional, encontrándose actualmente en percentil acorde para su edad de acuerdo al peso y la talla (Tabla 21, Gráfica 11), así como también se observó disminución de visceromegalias de manera significativa desde los 6 meses de haber iniciado TRE (Gráfica 12 y Tabla 22). Ha presentado mejoría significativa en el número de plaquetas, hemoglobina, hematocrito y disminución de los niveles de Quitotriosidasa (Gráfica 13 y 14), sin presentar datos clínicos de sangrado sin embargo dado las hospitalizaciones recurrentes y la toma de muestras sanguíneas repetitivas para su seguimiento, el paciente presentó variaciones en cuanto a los parámetros de hemoglobina y hematocrito, pero consideramos no son secundarios a la enfermedad. Llama la atención que presenta genotipo homocigoto para p.L4444P, la cual es compatible con fenotipo 3 sin embargo no ha presentado manifestaciones neurológicas de la enfermedad y ya han sido descartadas hasta el momento por servicios de Oftalmología y Neurología del Hospital infantil de México y cuenta con un desarrollo psicomotor adecuado para la edad, a pesar de haber presentado un retraso leve previo a iniciar la TRE.

PARÁMETRO ANTROPOMÉTRICO

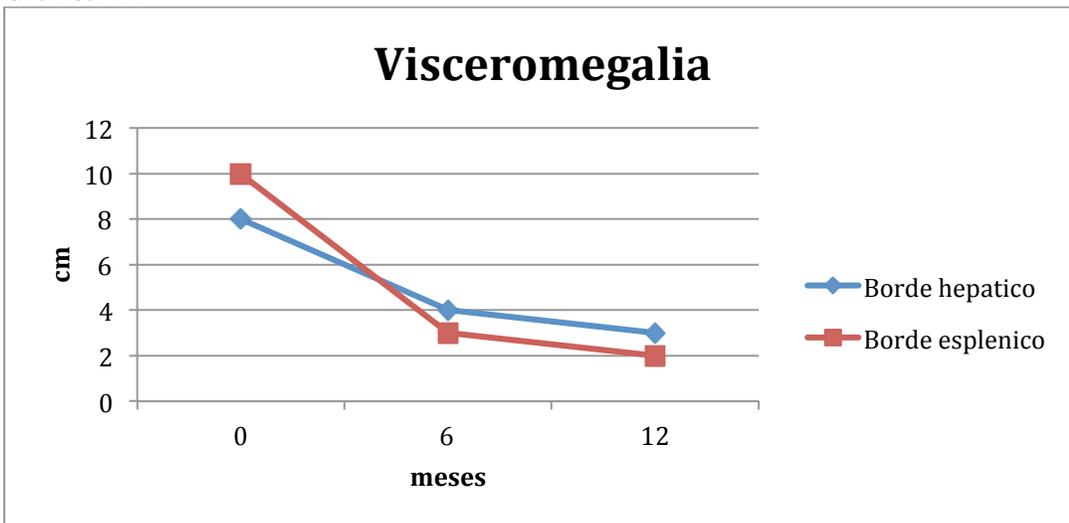
Tabla 20

Parámetro	Inicio TRE	6 MESES TRE	12 MESES TRE
Edad	1a 3m	1a 10m	2a3m
Peso	7.5	9.8	11
Talla	76	76	91
#TRE	0	13	43

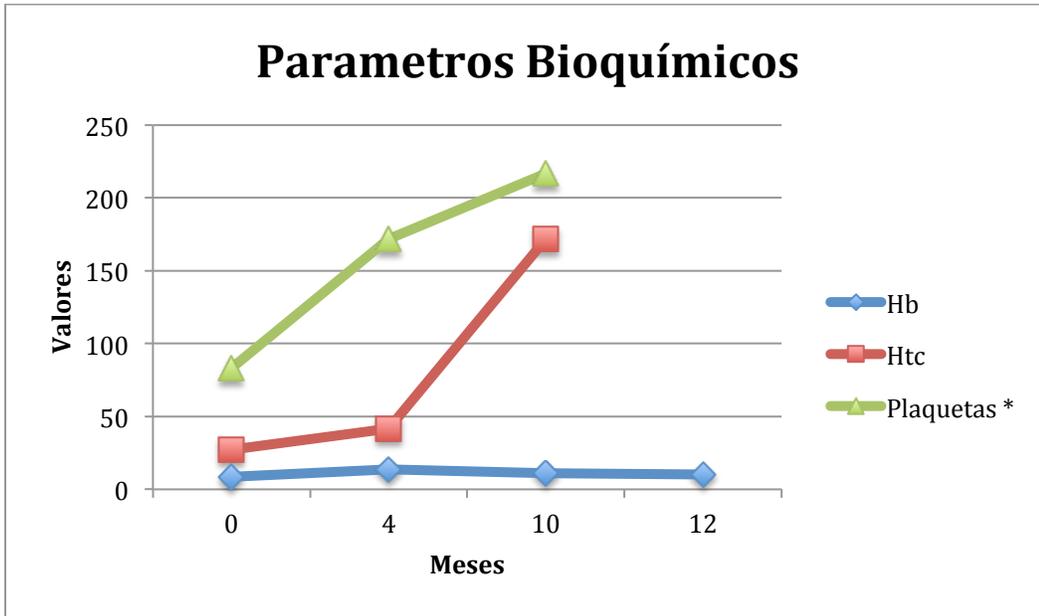
Gráfica 11



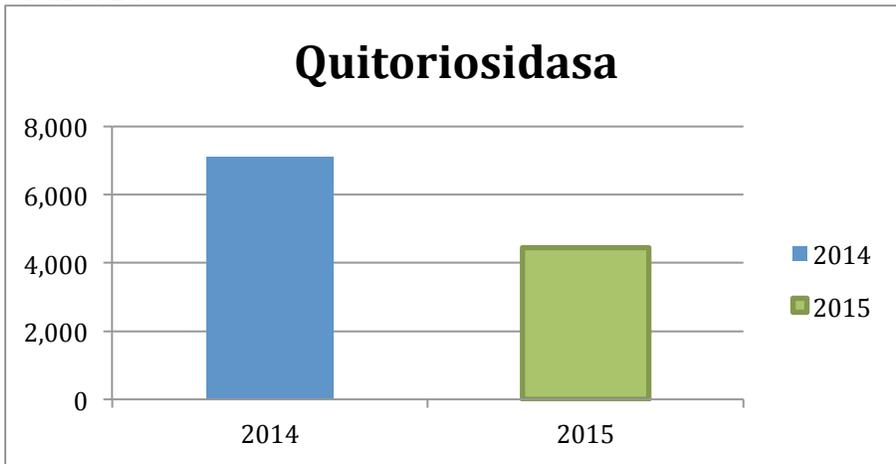
Gráfica 12



Gráfica 13



Gráfica 14



PARÁMETRO VISCERAL.

Tabla 21

Parámetro	INICIO TRE	1 MESES TRE
Volumen hepático	860 cc	644cc
Volumen Esplénico	377cc	91.8cc

EVALUACIÓN ESQUELÉTICA.

Tabla 22 RMN Fémur. Gammagrafía ósea

09.05.14	RMN: Osteomielitis de fémur izquierdo, acompañado de absceso subperiostico, absceso de Brodie, con compromiso muscular al momento del estudio sin evidencia de piomiositis que al momento del estudio respeta la físis proximal y en la región distal con datos sugestivos de compromiso de la epífisis distal.
19.09.14	RMN: Datos de mielitis de evolución crónica femoral derecha, sin signos de absceso de Brodie. Mejoría de proceso inflamatorio infeccioso de los tejidos blandos del muslo izquierdo comparativamente al estudio previo, calcificación residual por miosotis, en el tercio medio del vasto intermedio del muslo izquierdo. Trazo de fractura en cuello femoral izquierdo ya documentado. Datos de recambio óseo en la medula derecha, con datos de medula ósea roja en toda la extensión de la medula ósea del muslo derecho.
14.05.14	SPECT TC99mUBI: Estudio con datos sugestivos para proceso infeccioso probablemente en resolución en fémur izquierdo. Se solicitó gammagrama de 3 fases
21.05.15	Gammagrafía: Imágenes estáticas con incremento intenso de la captación sobre la cortical de fémur izquierdo y de forma lineal sobre la topografía de la diáfisis. Zonas de hipocaptación y captación difusa e intensa en región epifisiaria/metafisiaria de tercio distal de fémur ipsilateral. Fase angiocentellográfica inicial con adecuado llenado vascular por grandes estructuras vasculares, se observa incremento leve y difuso en miembro pélvico izquierdo. Fase inmediata que muestra incremento moderado en la concentración del trazador por estructuras vasculares así como por tejidos blandos prácticamente en toda la extensión de miembro pélvico izquierdo.
25.09.14	Gammagrafía: Se observa la biodistribución del radiotrazador sin observarse zonas con incremento anormal del radiofármaco. Estudio negativo para la presencia de proceso infeccioso al momento del estudio.

Paciente 5.

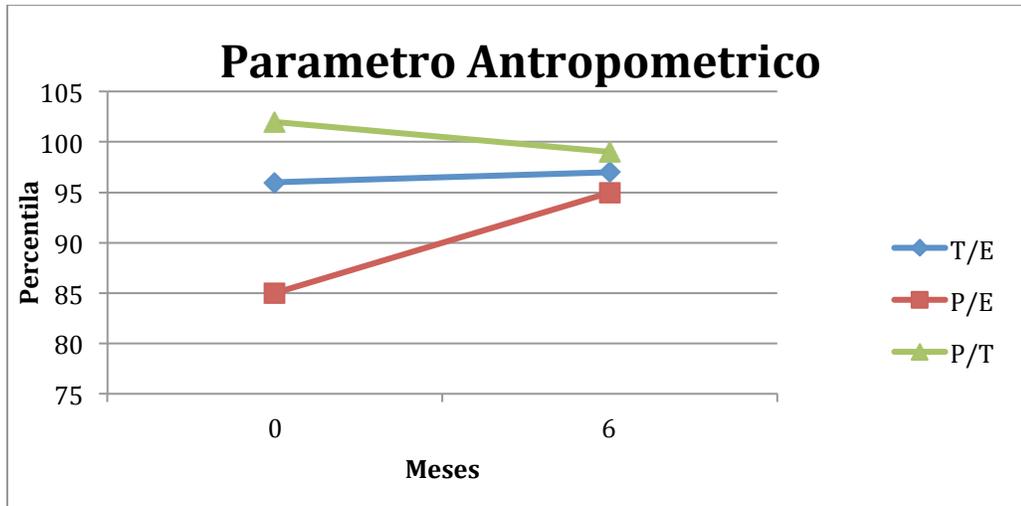
Paciente que se diagnosticó en Chetumal con historia de hepatoesplenomegalia y falla de medro recibió 2 años de tratamiento con Velaglucerasa a dosis 60UI/kg Actualmente cumple 14 infusiones enzimáticas dentro del Hospital Infantil de México, se encuentran No se registra al momento de reportar este estudio la valoración visceral por ultrasonografía y el valor actual de Quitotriosidasa. Sin embargo clínicamente se encuentra con peso y talla dentro de percentiles (Tabla 23, Gráfica 15) así como disminución de visceromegalia (Gráfica 16), parámetros bioquímicos dentro de valores normales para la edad (Gráfica 17) y sin alteraciones esqueléticas reportadas en la RMN (Tabla 25) No se cuentan con registros previos al inicio de TRE. El paciente actualmente cuenta con diagnóstico de Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en tratamiento.

PARÁMETRO ANTROPOMÉTRICO

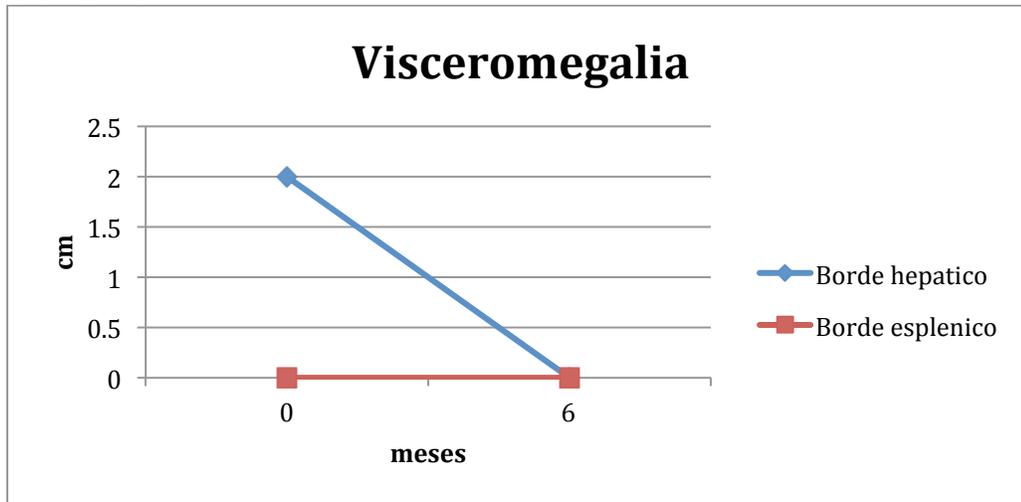
Tabla 23

Parámetro	Inicio TRE HIM	6 MESES TRE HIM
Edad (meses)	117	122
Peso	27.3	31.3
Talla	134	136
TRE #	1	10

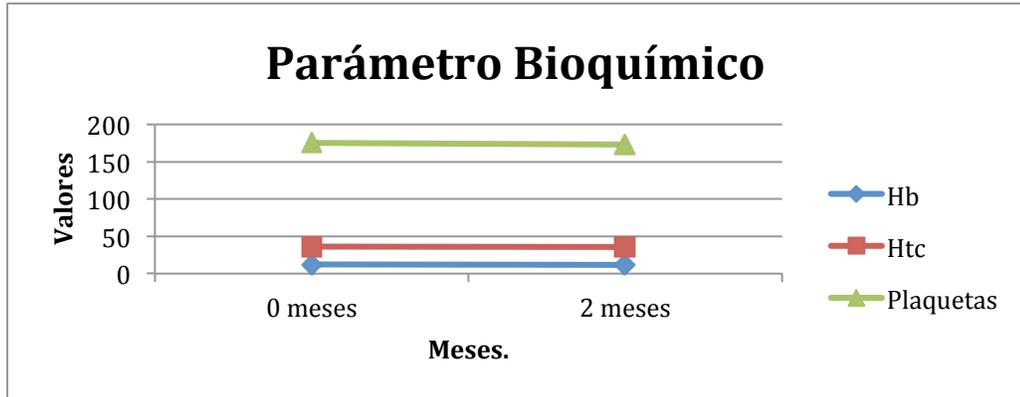
Gráfica 15



Gráfica 16



Gráfica 17



PARÁMETRO VISCERAL

Tabla 24

Parámetro	INICIO TRE HIM
Volumen hepático	N.R.
Volumen Esplénico	N.R.

N.R. No registrado

VALORACIÓN ESQUELÉTICA

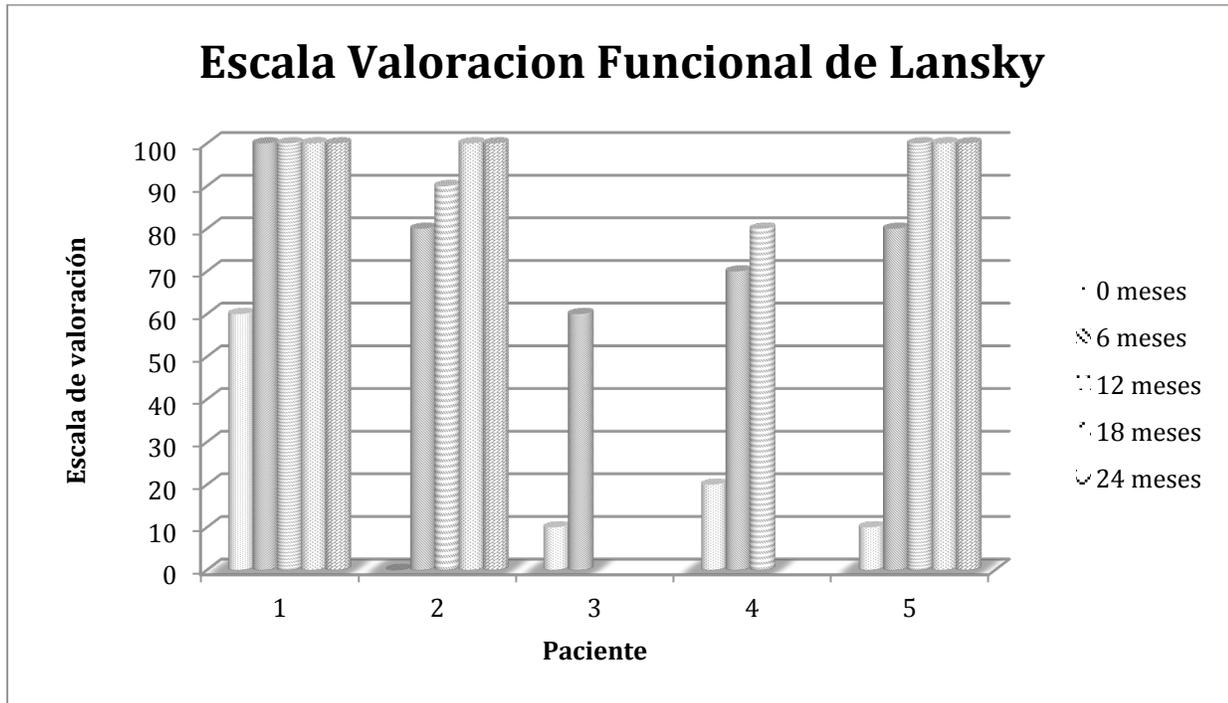
Tabla 25 RMN FÉMUR

13.11.14	Se observa en secuencias de fémur, morfología e intensidad medular habitual y cortical conservada. Score 0, observándose señal de intensidad del tejido esponjoso del fémur igual al tejido subcutáneo.
----------	---

VALORACIÓN FUNCIONAL

Se realizó a todos los pacientes la escala de Lansky para calidad de vida y funcionalidad en niños, antes de que los pacientes recibieran la primera TRE, y se aplicó cada 6 meses por 2 años. En los pacientes que al momento de su ingreso contaban ya con TRE previas, se aplicó la encuesta de calidad de vida de manera retrospectiva. En uno de los pacientes solo se aplicó hasta los 6 meses, previo a su fallecimiento y en uno se aplicó hasta los 12 meses, que es el tiempo que lleva con TRE. En la Gráfica 18 se muestran los resultados por cada paciente a lo largo del estudio, mostrando una clara mejoría en la calidad de vida y funcionalidad desde la primer revaloración con la encuesta. En 2 de los pacientes se alcanzó puntaje de 80 en el mismo periodo de 6 meses. En uno de los pacientes se alcanzó 60 puntos y en uno 70 puntos. A los 12 meses del estudio en 2 pacientes se refirió por los padres puntaje de 100 puntos en la escala, en uno 90 puntos y en otro 80 puntos. A los 18 meses, todos los pacientes que ya han recibido TRE refirieron 100 puntos de la escala, mismos que se reportan a los 24 meses de tratamiento. 4 de los pacientes iniciaron el estudio con un puntaje menor de 20 puntos y solo uno inicio el estudio en 60 puntos.

Gráfica 18



DISCUSION

La Enfermedad de Gaucher es una enfermedad crónica e incapacitante que se caracteriza por infiltración a diferentes órganos y sistemas, desde la infancia y que de no recibir tratamiento progresa la expresión de la enfermedad y sus complicaciones así como hospitalizaciones frecuentes y otras comorbilidades que limitan la calidad de vida de los pacientes a lo largo de su vida²⁰. Actualmente se ha descrito que la terapia de reemplazo enzimático previene y revierte las manifestaciones de la enfermedad y complicaciones de la misma. Mistry y cols. Describieron en un estudio que incluyó a 889 pacientes entre 5 y 50 años de edad, con EG tipo 1, que se encontraban en tratamiento con Imiglucerasa, que tras el TRE existía una disminución en la presencia de osteopenia en todos los grupos de edad, siendo de más impacto en la población pediátrica¹⁴, en nuestro estudio encontramos que el apego al tratamiento enzimático, no solo disminuyó la patología ósea si no que observamos que ninguno de nuestros pacientes presento cuadros de crisis óseas, fracturas patológicas ni dolor óseo secundario a infiltración medular y todos alcanzaron velocidades de crecimiento constantes encontrándose actualmente en percentiles para la edad. Sin embargo en la actualidad la calidad de vida de estos pacientes, como consecuencia de la disminución de las complicaciones de la enfermedad, que es uno de los objetivos de tratamiento, solo ha sido valorada por la prueba SF36, la cual de acuerdo a la complejidad de cada uno de sus ítems, solo puede ser aplicada para mayores de 16 años⁶. No existe hasta el momento una escala que haya sido utilizada en pacientes pediátricos y que valore de manera objetiva la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes posterior a la terapia de reemplazo enzimático de acuerdo a las actividades propias de su edad y que se correlacione además con los parámetros de vigilancia descritos (parámetros antropométricos, bioquímicos, viscerales y esqueléticos).

El objetivo principal de este estudio es describir los cambios en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher después de haber iniciado tratamiento de reemplazo enzimático, así como también evaluar el impacto en cada uno de los parámetros de vigilancia. Franco-Ornelas en el Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher de 2010, sugiere para la evaluación y monitorización de la calidad de vida se utilice el *Score de Lansky* de 1- 16 años sin que se reporte ninguna serie en que se haya utilizado dicha escala, así como tampoco su utilidad y su correlación con la mejoría clínica de los pacientes. La Guía de actuación en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I de 2009, no contempla una escala para valorar la calidad de vida en los pacientes pediátricos; por lo que en este estudio proponemos la escala de valoración funcional de Lansky²³ como medida objetiva para evaluar la calidad de vida posterior a la TRE en los pacientes con EG menores de 16 años.

El estudio es una serie de casos que incluyó a cinco pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I, a los cuales se les dio seguimiento desde el momento que ingresaron a la clínica de enfermedades lisosomales para iniciar terapia de reemplazo enzimático y posteriormente cada seis meses de acuerdo a los parámetros de vigilancia establecidos en las guías de actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1⁶. Siendo el mínimo de seguimiento 6 meses y el máximo 30 meses Drelichman y cols., reportaron en un estudio que incluyó a cinco pacientes menores de 12 años de 1991-2004 con EG tipo I, que recibieron TRE con imiglucerasa por un año y que posteriormente interrumpieron tratamiento, observaron en los cinco pacientes disminución de visceromegalias así como un aumento en la velocidad de crecimiento y desaparición de las manifestaciones óseas; en tres de los pacientes revirtió por completo la trombocitopenia, en dos mantuvieron conteo plaquetario mayor de 120,000/mm³; cuatro de los pacientes alcanzaron niveles de hemoglobina acordes para la edad. No se reportaron en ese estudio niveles de quitotriosidasa ni volúmenes de hígado y bazo. En nuestro estudio observamos a los 6 meses del seguimiento que todos los pacientes manifestaron disminución del peso que se debía a la disminución de las visceromegalias, y posteriormente una recuperación pondero-estatural adecuada., todos los pacientes de este estudio presentaron al inicio de la enfermedad hepatoesplenomegalia masiva la cual disminuyo desde los 6 meses de iniciar TRE; en dos de los pacientes la visceromegalia ha desaparecido tanto por mediciones de volúmenes como clínicamente, mientras que en dos más continua presente esplenomegalia leve, sin embargo a los largo del seguimiento se observó disminución continua y constante, esperándose su desaparición entre los 3-5 años posteriores a la TRE, de acuerdo a lo reportado por Grabowski³ en un estudio de revisión de datos del *International Collaborative Gaucher Group (ICGG)* de 1991-2004 que incluyó a 3500 pacientes donde se observó reducción de organomegalia en uno a tres años posterior a la TRE

Dentro de los parámetros bioquímicos se observó que todos los pacientes elevaron el conteo plaquetario al menos 1.5 veces el valor basal, encontrándose en valores normales a los 12 meses de tratamiento, solo en una de los pacientes se logró conteo de plaquetas dentro de rangos normales hasta los 18 meses ya que presentó retraso en el inicio del tratamiento. También los pacientes recuperaron valores de hemoglobina y hematocrito a los 6 meses de TRE; en uno de los pacientes se observó ligera disminución de los valores asociado a múltiples hospitalizaciones de larga estancia donde requirió toma de productos hemáticos continuamente, observándose recuperación de los valores posteriormente. La utilización de la actividad de quitotriosidasa como biomarcador en la evaluación de la EG para valorar la efectividad de la TRE ha sido recomendada por el *International Collaborative Gaucher Group (ICGG)* en 2004 ya que su actividad al diagnóstico refleja de manera indirecta la gravedad de la enfermedad y a su vez su disminución se relaciona con la mejoría clínica y bioquímica de los pacientes que reciben TRE, en este estudio sólo se

reportaron 2 pacientes con niveles de Quitrotriosidasa, en quienes se observó disminución de sus concentraciones plasmáticas de más del 40% entre cada medición las cuales se llevaron a cabo con al menos 12 meses de diferencia entre cada una y se correlacionó con mejoría en los demás parámetros así como en aumento en el puntaje de la encuesta de Lansky.

Uno de los principales objetivos del tratamiento en los pacientes con enfermedad de Gaucher es reducir o eliminar el dolor óseo así como prevenir la aparición de crisis óseas. Si bien uno de los pacientes cursó con osteomielitis aguda por *Staphylococcus aureus* el cual se manifestó como un cuadro indistinguible de crisis ósea, que ocasionó fractura patológica, no se registró en ninguno de las pacientes crisis óseas, necrosis avascular, fracturas patológicas por osteopenia o infiltración medular persistente. El protocolo de estudio por resonancia magnética de la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher en su guía de actuación en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I del 2009 recomienda la utilización de secuencias potenciadas en T1, T2 y STIR a partir de la cual clasifica los patrones de afectación en puntajes 0-4 (Tabla 26) Mistry y cols. en otro estudio en 2007 de una cohorte de 2700 pacientes del ICGG reportaron una incidencia de necrosis avascular de 8.0-8.2/1000 pacientes tras dos años de TRE ¹ en nuestro estudio observamos que ninguno de nuestros pacientes manifestó necrosis avascular, crisis óseas u otras complicaciones esqueléticas irreversibles, sin embargo se reportó durante el seguimiento cambios tempranos como fueron adelgazamiento cortical en cuatro de los pacientes, infiltración a medula ósea en cuatro de los pacientes, deformidad en matraz de Erlenmeyer en uno de los pacientes. En los estudios subsecuentes de RMN se evidenció que todas las manifestaciones óseas se encontraban revirtiendo, a los 12 meses de haber iniciado TRE, solo en uno de los casos persisten cicatrices óseas pero son secundarias a proceso infeccioso de la osteomielitis la cual no se consideró manifestación ni complicación ósea ya que se evidencio un proceso piógeno. Mikosch en un estudio de revisión en 2011, describió que se puede evidenciar mejoría en las imágenes de RMN a partir de los 2-3 años de tratamiento, mientras que la reducción de la infiltración a medula ósea se logra a partir de los 3-4 años de haber iniciado TRE y en un 63% de los casos se observó disminución de la infiltración en un periodo entre 12-36 meses¹¹. Ninguno de los pacientes fue realizada esplenectomía. Estos cambios favorables a la TRE se vieron reflejados en la encuesta de calidad de vida y funcionalidad de Lansky, donde observamos que todos de los pacientes mejoraron el puntaje en cada revaloración alcanzando 100 puntos en 3 de ellos, el paciente que manifestó el cuadro de osteomielitis presenta menor puntuación en la escala con 80 puntos mientras que el paciente fallecido en 6 meses de seguimiento mejoro de 10 a 60 puntos en la escala. La escala de Lansky esta descrita y validada para pacientes pediátricos menores de 16 años por su facilidad para ser aplicada. Todos los pacientes durante el seguimiento presentaron comorbilidades que pueden alterar su calidad de vida sin ser secundarias a la enfermedad⁸

Tabla 26 Patrones de afectación de medula ósea por resonancia magnética⁶

Variables	Nomenclatura	Puntuación
No afectación	N	0
Homogéneo	H	4
No Homogéneo	NH	
• Reticular	NHR	1
• Moteado	NHM	2
• Difuso	NHD	3
Complicaciones no detectadas por Rayos X		4

CONCLUSIÓN

El presente estudio demuestra que los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I que reciben TRE presentaron mejoría en todos los parámetros de seguimiento al mejorar y normalizar los valores de hemoglobina, hematocrito y plaquetas en todos los pacientes así como disminución de los niveles de Quitrotriosidasa; disminuyó la hepatoesplenomegalia y ninguno de los pacientes fue sometido a esplenectomía, y revirtieron los cambios óseos característicos como adelgazamiento cortical, la infiltración a medula ósea y la deformidad ósea característica y ningún paciente presentó dolor óseo secundario, crisis ósea ni necrosis avascular o infartos óseos. Todo lo anterior se vio reflejado en una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes ya que actualmente se pueden realizar actividades propias de su edad. La calidad de vida fue evaluada con la escala de funcionalidad y calidad de vida de Lansky y se considera que esta encuesta se correlaciona adecuadamente con la mejoría en cada uno de los parámetros de seguimiento y que su aplicación es práctica para niños menores de 16 años ya que representa el grado de autonomía del niño frente a sus actividades cotidianas a diferencia de la prueba SF36 que por su complejidad no podría ser aplicada a pacientes pediátricos.

Recomendamos dar seguimiento a mayor plazo a este grupo de pacientes y de ser posible, incluir un mayor número de los mismos a fin de contar con más datos que confirmen los hallazgos de este estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

FECHA	ACTIVIDAD
Enero-mayo 2013	Selección de tema y búsqueda bibliográfica
Mayo 2013-Sept 2013	Elaboración de marco teórico, Justificación y antecedentes
Sept. 2013-Mayo 2014	Entrega preliminar de tesis
Junio -julio 2014	Completar estudios de 6 meses y unificar criterios radiográficos en volúmenes
Agosto-sept 2014	Aplicación de cuestionarios de salud SF-36 y Lansky
Oct-dic	Estructuración de base de datos para cuestionarios de salud y procesamiento de información estadística
Ene-Marzo 2015	Análisis, discusión de resultados de tesis
Abril-Mayo 2015	Elaboración de conclusión de tesis
Junio -julio 2015	Entrega final de tesis.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

De las principales limitaciones para este estudio es sin duda el número reducido de pacientes incluidos y que al ser una enfermedad a la que no se da un seguimiento interdisciplinario al momento de solicitar los parámetros de vigilancia no se unifican los valores reportados, por lo que me encuentro con sesgos de medición. Otra de las principales limitaciones es que al ser una serie de casos de pacientes con Enfermedad de Gaucher en población pediátrica, no existen estudios con los que pueda realizarse una comparación sobre la escala empleada para la valoración de la calidad de vida. Otro de las limitantes son las comorbilidades las cuales por si mismas pueden afectar la calidad de vida sin ser secundarias a la actividad de la enfermedad, a pesar administrarse de manera correcta y continua la TRE. El estrato socioeconómico de los pacientes, el mal apego a las recomendaciones higiénico-dietéticas también pueden mermar la calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

1. Wilcox W. R., *Lysosomal Storage Disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care*, Jour Ped; 2004; 144 (Suppl 5): p. S3-14.
2. Chien M., Jun W., *Gaucher Disease, Review of the Literature*, Arch Pathol Lab Med, 2008; 132, p.851-853
3. Grabowski G. A., *Gaucher Disease: Lessons from a decade of therapy*, The J Pediatr; 2004; 144 (Suppl 5), S15-19
4. Martinis A., Valadares E., et.al, *Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease*, J Pediatr.; 2009; 155 (suppl 4): p. S10-S18
5. Mistry P. K., Deegan P., et.al. *Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis*, Br J Hematol; 2009; 147 (4): p561-570
6. Giraldo Pilar, et.al, *Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras enfermedades lisosomales, Guía de actuación en pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1*, octubre 2009, versión actualizada a abril 2011
7. Elstein D., Altarescu G., et. al. *Booster-effect with velaglucerase alfa in patients with Gaucher disease switched from long-term imiglucerase therapy: early Access Program results from Jerusalem*, Blood Cells Mol Dis. 2012; 15;48 (1): p. 45-50
8. Irun P. Alfonso P, et. al. *Chitotriosidase variants in patients with Gaucher Disease, Implications for diagnosis and therapeutic monitoring*, Clin Biochem; 2013; 46(18): p.1804-1807.
9. Jenkinson C et.al. *Assessment of the SF36 version 2 in the United Kingdom*, J Epidemiol Community health, 1999;53(1) p.46-50
10. Drelichman G., Ponce E., et. al. *Clinical Consequences of interrupting Enzyme Replacement Therapy in Children with type 1 Gaucher disease*, J Pediatr, 2007; 151(2): p.197-201.
11. Mikossch P. *Gaucher Disease and Bone*, Best Pract Res Clin Rheumatol; 2011; 25 p. 665-681
12. Ferraz MJ, Kallemeijn WW, et. al. *Gaucher disease and fabry disease: New markers and insights in pathophysiology for two distinct glycosphingolipidoses*, Biochim Biophys Acta; 2014; 1841 (5): p-811-825
13. Van Breemen MJ, de fost M, et. al, *Increased plasma macrophage inflammatory protein (MIP)-1 alfa, and MIP-1 beta levels in type 1 Gaucher*, Biochim Biophys Acta; 2007; 1772 (7) p.788-796
14. Mistry PK., Weinreb NJ., et. al. *Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: Response to imiglucerase enzyme therapy, in children, adolescents and adults*, Blood Cells Mol Dis; 2011; 46(1): p 66-72.
15. Blass-JP, *Manifestaciones óseas en Enfermedad de Gaucher entre pacientes mexicanos*, Acta Ortopedica Mexicana 2010; 24(5): Sep-Oct 351-358
16. www.sf-36.org/tools/sf36.shtml
17. Morris JL, *Velaglucerase alfa for the management of type 1 Gaucher disease*, Clin Ther; 2012; 34(2): p 259-271
18. Nyhan L. William, Barshop A. Bruce, et. al. *Atlas of Metabolic Diseases*, 2nd edition, Hodder Arnold, 2005. P 626-632
19. Jack A, Amato D, et. al. *Two novel mutations in glucocerebrosidase, C23W and IVS7-1G>a, identified in type 1 Gaucher patients heterozygous for N370S*, Gene;2014; 538 (1): p84-87
20. Franco-Ornelas Sergio. *Consenso mexicano de Enfermedad de Gaucher*, Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48(2): 167-186

21. Rodríguez N., Campos M., et. al., *Protocolo alivio del dolor y cuidados paliativos para el niño con cancer*, Ministerio de Salud Chile, 2005. P. 15-16
22. Medina A, Zapata M, et.al. , *Protocolo de tratamiento de Ependimomas*, Hospital Infantil de México Federico Gomez, Departamento de Oncología. Clinica de Tumores Cerebrales. p.9
23. Lansky S, Lansky L., Ritter-Sterr C, Miller DR, *The Measurement of Performance in Childhood Cancer Patients*. *Cancer*; 1987; 60(7): p1651-1656
24. http://www.dgplades.salud.gob.mx/descargas/dhg/CUESTIONARIO_SALUD_SF-36.pdf
25. Brazier JE, Harper R, O’Cathain A., *Validating the SF-36 Health survey questionnaire: new outcome measure for primary care*, *BMJ*; 1992; 305 (6846): p 160-164
26. Eiser C. Morse R., *Quality of life measures in chronic diseases of childhood*, *Health health Technol Assess*; , 2001; 5(4); 1-157
27. Comité de expertos de la OMS sobre el Estado físico: Uso e interpretación de la Antropometría, Ginebra Suiza 1995, p 190-215
28. Strimbu K et.al., *What are Biomarkers?*, *Curr Opin HIV AIDS*. 2010 November; 5(6) 463-466
29. Paredes C. et.al, *Clinical usefulness of biomarkers in cardiac failure*, *Rev. Med. Chile*; 2013; 141(12) p 1560-1569
30. Stop Sanfilippo Foundation. www.stopsanfilippo.org
31. Diccionario de Real Academia Española, 2010
32. Goitein O., Elstein D., et.al., *Lung involvement and enzyme replacement therapy in Gaucher’s disease*, *QJM*; 2001; 94(8): p407-415

ANEXOS

ENCUESTA DE CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD DE LANSKY

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ESCALA DE ACTIVIDAD Y JUEGO PARA NIÑOS

Fecha_____

Nombre:_____

Fecha de Nacimiento:_____

Nombre de familiar_____

Parentesco: Madre _____

Padre _____

Otro _____

INSTRUCCIONES: El siguiente formato contiene una serie de descripciones asociadas a un puntaje equivalente que puede observar a un costado. Piense en como es la actividad de juego de su hijo la ultima semana; piense en los días buenos y malos. Lea la descripción y seleccione la que describa mejor como es el rol de actividades y juegos de su hijo. Seleccione y encierre solo una respuesta.

Puntaje	Descripción
100	Actividad completa
90	Con ligera limitación a la actividad física extenuante
80	Juega activamente, pero se llega a cansar fácilmente
70	Hay limitación tanto para jugar activamente como en la disminución en el tiempo de juego
60	Sube y baja, pero con juegos físicos mínimos; se mantiene ocupado con actividades que no requieran esfuerzo físico.
50	Permanece recostado la mayor parte del día, pero se viste y desviste; no realiza juegos físicos ni activos; participa en todas las actividades que no requieren esfuerzo físico
40	La mayor parte del tiempo en cama, pero participa en actividades en reposo
30	No se levante de la cama; necesita ayuda inclusive para realizar actividades en reposo
20	La mayor parte del tiempo dormido; limitado a actividades pasivas
10	No juega, no se levanta de la cama
0	No realiza ninguna actividad, no responde a estímulos para jugar.