

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
GRUPO ACADÉMICO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN**



SALUD

**DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE PACIENTES CON ENFERMEDADES
LISOSOMALES DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

Tesis:

Para obtener título de especialista en pediatría

Presenta:

Dra. Irlanda Campos Pérez
Médico residente de primer año de pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

Tutor de tesis:

Dr. Luis Carbajal Rodríguez
Jefe de la clínica de enfermedades lisosomales, raras y degenerativas.

Asesores metodológicos:

Dra. Patricia Cravioto Quintana
Fis. Mat. Fernando S. Galvan Castillo.

Ciudad de México

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ÍNDICE

• <u>ANTECEDENTES</u>	2
• <u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</u>	10
• <u>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN</u>	11
• <u>JUSTIFICACIÓN</u>	11
• <u>OBJETIVO GENERAL</u>	11
• <u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	12
• <u>MATERIALES Y MÉTODOS.</u>	12
• <u>VARIABLES</u>	13
• <u>TAMAÑO DE LA MUESTRA.</u>	15
• <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.</u>	15
• <u>RESULTADOS</u>	16
• <u>DISCUSIÓN</u>	18
• <u>CONCLUSIÓN</u>	19
• ANEXOS.	20
• BIBLIOGRAFÍA.	26

ANTECEDENTES

ENFERMEDADES RARAS

La definición de enfermedades raras (ER) varía dependiendo el consenso que se tome. De manera general se consideran aquellas con una incidencia de 5 en 10 mil, hay actualmente más de 7 mil enfermedades raras en el mundo. Su importancia radica en que un paciente tarda hasta 5 años en ser diagnosticado y en un 20% hasta 10 años. De esta población solo el 26.7% recibe tratamiento y la mayoría ya cuenta con secuelas irreversibles. En este sentido la importancia de sensibilizar al personal de salud, principalmente al médico pediatra en la sospecha diagnóstica de estas patologías.

La cobertura por servicios de salud es escasa y en algunas comunidades es nula. Más del 50% tiene dificultad para acceso a medicamentos e implica más del 20% de los ingresos familiares, esto en población europea, que podemos esperar al hablar de la economía de familias mexicanas.

El 75% de los pacientes con ER sufren algún tipo de discriminación, el 70% cuentan con un certificado de discapacidad. En México, sólo en 22 de las 32 entidades federativas, instituciones de salud están acreditadas para el manejo de este tipo de patologías. Dentro de las enfermedades raras en su mayoría son errores innatos del metabolismo y en este grupo encontramos las enfermedades lisosomales.

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Este grupo de enfermedades son una causa importante de discapacidad intelectual y alta mortalidad infantil.

Los errores innatos del metabolismo (EIM) son enfermedades donde la ausencia o defecto de una enzima o su cofactor generan una acumulación o la ausencia de un metabolito específico. Esta disfunción de las vías metabólicas es resultado de mutaciones puntuales, deleciones, inserciones o alteración cromosomales.

Cerca del 90% de los EIM se presentan en la edad pediátrica, 40% en el periodo neonatal, 50% a lo largo de la infancia y 10% debuta en la adultez.

La importancia de su estudio radica en que un diagnóstico tardío resulta en una descompensación metabólica, daño neurológico progresivo irreversible e incluso la muerte temprana. De todas las causas de retraso del desarrollo se estima que el 1 al 5% corresponden a EIM, sin embargo la mayoría de los EIM lo presentan, el cual tiende a ser progresivo. Por lo tanto es imperativo en todo paciente con retraso del neurodesarrollo sospechar de este grupo de enfermedades.

En su mayoría comparten herencia autosómica recesiva y algunas excepciones herencia recesiva ligada al X. Por lo que en pacientes con sospecha de EIM el interrogatorio se deberá dirigir a la búsqueda de endogamia, consanguinidad e

isonimia. Aunque por otro lado un grupo de EIM son causadas por mutaciones de DNA mitocondrial, siendo difícil proporcionar un asesoramiento genético exacto.

Para su estudio la clasificación más aceptada es desarrollada por la sociedad para el Estudio de los Errores Innatos del Metabolismo (SSIEM) (Tabla 2), enfocada en el sustrato principal acumulado.

Clasificación de Errores Innatos del Metabolismo de acuerdo a SSIEM.

Enfermedades del metabolismo de:

1. Aminoácidos y péptidos.
1. Hidratos de Carbono.
2. Ácidos grasos y cuerpos cetónicos.
3. Purinas, pirimidinas y nucleótidos.
4. Esteroles.
5. Porfirinas y grupo hem.
6. Lípidos y lipoproteínas.
7. Neurotransmisores.
8. Vitaminas y cofactores.
9. Xenobióticos.
10. Enfermedades lisosomales.
11. Enfermedades peroxisomales.
12. Enfermedades del metabolismo energético.
13. Enfermedades congénitas de glicosilación y modificación proteica.
14. Enfermedades del metabolismo de oligoelementos y metales.

Tabla 2. Clasificación internacional de Errores Innatos del metabolismo por la sociedad para el estudio de los EIM, SSIEM, por sus siglas en inglés.

El espectro de presentación es muy amplio y depende de la gravedad y edad de presentación. Padecimientos graves que se presentan durante el periodo prenatal como hiperes fetal, retraso del crecimiento intrauterino o muerte fetal, son aquellas asociadas con acidemias orgánicas, mitocondriopatías, defectos en el ciclo de la urea y cobalamina. La presentación tardía se da en la infancia, adolescencia e incluso puede iniciar en la adultez, esto debido a que la reserva enzimática es mayor. Se presenta como una enfermedad crónica y progresiva con episodios agudos desencadenados por infecciones, descompensaciones nutricionales por aumento del consumo del sustrato en la dieta o el uso de medicamentos metabolizados por la vía defectuosa.

ENFERMEDADES LISOSOMALES

Las enfermedades lisosomales (EL) son un grupo de errores innatos del metabolismo generados por defecto o ausencia de ciertas proteínas lisosomales, las cuales en individuos sanos actúan como enzimas, proteínas integrales de membrana, reguladoras de otras proteínas o modificadores postraduccionales. Ese defecto genera característicamente la acumulación de macromoléculas dentro de los lisosomas.

De acuerdo a la "Official List of Lysosomal diseases" existen 66 enfermedades descritas con 65 subtipos, 99 genotipos registrados en OMIM, 81 proteínas descritas, 57 genes involucrados y lamentablemente solo 21 con tratamientos específicos (WORLD Symposium, 2018).

¿Por qué se dan estas enfermedades?

Los lisosomas son organelos que miden entre 0.1 y 1.2 micras con forma esférica. Contienen enzimas hidrolíticas que idealmente funcionan en un medio ácido. Las principales hidrolasas son lipasas, glucosidasas, proteasas y nucleasas. Estas enzimas tienen la capacidad de digerir y fraccionar múltiples tipos de sustratos, intra y extracelulares, generalmente macromoléculas, que se obtienen por medio procesos de endocitosis y autofagia. Cada lisosoma puede llegar a contener alrededor de 40 enzimas hidrolíticas, de ahí el gran número de defectos que se pueden generar.

La mayoría de ellas son de herencia autosómica recesiva, aunque algunas comparten herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas dependen del tipo de sustrato acumulado aunque la mayoría comparten mecanismo de inflamación, muerte celular, estrés oxidativo y defectos en el transporte celular y homeostasis del calcio.

¿Qué tan frecuentes son?

La incidencia de algunas enfermedades lisosomales es relativamente baja, sin embargo de manera grupal afectan a 1 en 50 mil y 1 en 250 mil recién nacidos vivos. La más frecuente de ellas es la enfermedad de Gaucher y las lipofuscinosis.

Es difícil conocer la prevalencia exacta por múltiples causas, por un lado son enfermedades muy heterogéneas y clínicamente difíciles de diagnosticar. No todas cuentan con estudio genético específico y aquellas que sí lo tienen, su estudio es de alto costo. Y aún no se conocen todas las proteínas que pudieran estar directamente relacionadas con todos los subtipos descritos.

¿Qué impacto generan en los niños mexicanos?

Son la causa más común de enfermedad neurodegenerativa en pacientes pediátricos. La historia natural de la enfermedad proporciona en general una morbilidad y mortalidad alta. El daño que generan es estructural, morfológico y funcional.

Cuando nos referimos a enfermedad neurodegenerativa hablamos de aquellas condiciones de vida que son incurables, que generan múltiples discapacidades, son progresivas y provocan la muerte o lesión neuronal. Eso sucede con la mayoría de las EL.

En México, según estadísticas de INEGI 2000 - 2010, existen 4,577,784 personas con discapacidad o limitaciones, de las cuales el 58.5% (2,437,397) tienen discapacidad motora y casi 500 mil personas con discapacidad mental, que corresponde al 8.5%. 230 mil personas totalmente dependientes. De esta

población el 9.1% corresponde a niños entre 0 y 14 años y otro 9.9% a adolescentes y jóvenes de entre 15 a 29 años (gráfico 1.)

El 43% de las EL involucran sistema nervioso central, es decir riesgo alto de discapacidad motora e intelectual. Más del 70% tendrán en algún momento síntomas agudos que requieren tratamiento en urgencias y su primer contacto será el médico pediatra.

¿Cómo podemos detectarlas a tiempo?

La aplicación de un tamiz metabólico neonatal. En México el tamiz neonatal se realiza desde 1974, a principios su aplicación era opcional y permite la detección de Toxoplasmosis congénita, posteriormente esta última se eliminó del tamiz y se agregó la detección de 4 errores innatos del metabolismo, fenilcetonuria, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita e hipotiroidismo, tamizaje que actualmente se realiza.

En 1998 la aplicación del tamiz metabólico se convirtió en política obligatoria y desde el 25 de enero del 2013 se reformó el artículo 61 de la Ley General de Salud incluyendo la prueba de tamiz ampliado, tamiz auditivo y tamiz oftalmológico.

Para su aplicación obligatoria se requiere que instancias como la Dirección General de Atención materno-Infantil, Dirección General de Salud Reproductiva y el Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva de la Secretaría de salud, además de eso los lineamientos de cada una de las instituciones de salud generan dificultades para la unificación de la aplicación del tamizaje a nivel nacional. La publicación de la NOM-034-SSA2-2013, para la Prevención y control de los defectos al nacimiento menciona su aplicación obligatoria en todo territorio nacional y que cada estancia de salud, ya sea pública y privada que brinde servicio médico a recién nacidos y menor de 5 años debe disponer con la infraestructura y recursos para su aplicación. (NOM-034-SSA2-2013).

Un tema social a debatir es la desigualdad marcada en cuanto a la calidad y alcance del tamiz metabólico ampliado, ya que en México dependiendo de la entidad federativa o de la institución de salud pública en donde se encuentre la madre y el recién nacido se le practica un tamizaje que puede variar desde la detección de 6 hasta 76 enfermedades, como es el de PEMEX que cuenta con un catálogo de tamizaje de 67 enfermedades, Fuerzas Armadas 61 a comparación del resto de los hospitales de salud.

Dentro de las enfermedades que no se detectan tempranamente son precisamente estas enfermedades por depósito lisosomal. El 28 de Febrero del 2019 se sometió la iniciativa con proyecto de decreto para reformar el artículo 61 de la Ley General de Salud con la intención de garantizar la aplicación del Tamiz Metabólico Ampliado que incluya las Enfermedades por Depósito Lisosomal en todo recién nacido en México.

El conocimiento de la epidemiología nacional, la difusión de la información en la comunidad médica ayudaría a la aplicación de esta iniciativa.

Un factor importante a considerar es que de las 66 EL mencionadas, sólo una porción son diagnosticadas mediante el tamiz ampliado. Es por eso que la alta sospecha diagnóstica por parte del médico toma tanta relevancia.

La sospecha se basará en los grupos clínicos ya mencionados previamente en la tabla 1.

Las manifestaciones tempranas que nos hacen sospechar en estas enfermedades son hernias, otitis media de repetición, cifosis dorsal baja, mancha mongólica extensa, alteraciones articulares progresivas, facies tosca, piel engrosada, displasia acetabular o visceromegalia, esto antes de los 3 a 6 meses de edad.

A nivel mundial existen países donde se aplican distintos tamices dirigidos a la búsqueda de EL. En Estados Unidos, específicamente en Nueva York, Ohio y Kentucky se incluyen en el tamizaje neonatal básico.

El conocimiento de estas enfermedades se ha ido ampliando lo que permite que en un futuro estos tamizajes se generalicen a nivel mundial.

¿En qué pacientes las sospechamos?

En la siguiente tabla (Tabla 4) se mencionan las principales EL, el defecto enzimático y los signos y síntomas mayores que nos harían sospechar de ellas. Aunque es importante destacar que la heterogeneidad de presentación es bastante amplia y la ausencia de algunos de los siguientes signos o síntomas no excluye la enfermedad.

¿Cómo confirmar nuestra sospecha diagnóstica?

Al tener la sospecha en alguno de los pacientes lo siguiente es evidenciarlo, lamentablemente no existen estudios confirmatorios para cada una de las enfermedades lisosomales.

Grupo de enfermedad	Signos y síntomas mayores
Mucopolisacaridosis - MPS I (Hurler, Hurler - Scheie, Scheie) - MPS II - MPS III (A,B,C, D) - MPS IV (A,B) - MPS VII, - MPS IX	Facies tosca, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, deformidades esqueléticas, limitación articular, talla baja, retraso global del neurodesarrollo.
Mucolipidosis - Tipo I, II, III, IV.	Facies tosca, hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, contractura de dedos, escoliosis, talla baja, retraso del neurodesarrollo.
Esfingolipidosis	Regresión del neurodesarrollo, mancha roja

<ul style="list-style-type: none"> - GM2 Gangliosidosis - Niemann Pick (A,B y C) - Enfermedad de Gaucher (Tipo I, II y III) - Enfermedad de Fabry - Leucodistrofia Metacromática - Enfermedad de Krabbe - Granulomatosis Farber 	<p>cereza en retina, hepatoesplenomegalia, compromiso pulmonar parálisis ocular, ataxia, cambios óseos, parestesias, angioqueratomas, falla renal.</p>
<p>Oligosacaridosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alfa manosidosis - Beta manosidosis - Fucosidosis - Aspartylglucosaminuria - Enfermedad de Schindler - Enfermedad de sAlla - Galactosialidosis - GM1 gangliosidosis - Enfermedad por acumulaciond e acido sialico 	<p>Facies tosca, disostosis múltiple, mancha roja cereza en retina, hepatoesplenomegalia, discapacidad intelectual, ataxia, hipoacusia y angioqueratomas.</p>
<p>Lipofuscinosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipos de 1 a 14 	<p>Regresión del neurodesarrollo, discapacidad visual, convulsiones y ataxia.</p>

Tabla 4. Signos y síntomas mayores en principales enfermedades lisosomales.

Si sospechamos en una enfermedad en la cual existe una deficiencia enzimática que nos ocasiona una interrupción de un proceso bioquímico que genera acumulación del sustrato mal metabolizado. Podemos realizar dos mediciones, cuantificación de la enzima deficiente o del sustrato acumulado.

La medición de biomarcadores se puede realizar en diferentes muestras, sangre, orina o líquido cefalorraquídeo. La utilidad de esta medición además de apoyarnos con el diagnóstico de certeza también será de utilidad para el seguimiento de la enfermedad, determinando cuanta acumulación existe.

Se realiza de manera cuantitativa y cualitativa. El análisis cualitativo se realiza por cromatografía, electroforesis de proteínas, etc., sin embargo tiene baja especificidad y sensibilidad. El análisis cuantitativo se realiza por método de colorimetría y espectrometría. Algunos ejemplos de medición de sustratos se enlistan en la tabla 5.

Enfermedad lisosomal	Marcador bioquímico	Observaciones
Enfermedad de Fabry	Globotriasil Esfingosina (lyso-Gb3), globotriaosilceramida(Gb-3)	Se prefiere realizar medición de Lyso-Gb3 ya que la correlación de la Gb-3 con las manifestaciones clínicas no está clara.
Enfermedad de Gaucher (GD)	Quitotriosidasa (ChT) Glucosil Esfingosina Osteopontina	ChT No es específica para GD, más es útil para monitorizar tratamiento. Osteopontina, se encuentra en estudio.
Enfermedad de Krabbe (KD)	Psicosina (PSY galactosil esfingosina)	La medición sérica y en LCR es útil para el diagnóstico y progresión de la enfermedad.

Mucopolisacaridosis (MPS)	Glucosaminoglicanos (GAGs) <ul style="list-style-type: none"> - Heparan sulfato - Dermatan sulfato - Condroitin sulfato Medición de proteómicos: <ul style="list-style-type: none"> - Beta - Galactosidasa - Colágeno tipo I - Nidogen 1 - IGF 	Actualmente se encuentran en estudio la espectrometría en tándem para identificar los múltiples GAGs. Se realiza en orina o sangre. La medición de proteómicos es útil para definir gravedad.
Enfermedad de Niemann - Pick (NPD)	Esfingomielina Colesterol libre en fibroblastos (NP-C)	Los sustratos varían dependiendo el subtipo de NPD que se sospeche.
Enfermedad de Pompe	Glucosa de tetrasacárido (Glc4)	Glc no es específico. Su medición en orina es útil para valorar la respuesta al tratamiento.

Tabla 5. Marcadores bioquímicos medibles para el diagnóstico y en algunos casos estadificación de enfermedades lisosomales específicas.

Existen 57 genes involucrados en el grupo de EL, es por eso que el estudio molecular es el estudio ideal para corroborar la enfermedad, además nos permite identificar aquellas donde más de una deficiencia enzimática ocurre, como en la ML tipo II y III, aquellas con herencia ligada al X y aquellas donde no existe una deficiencia enzimática. Además este tipo de métodos nos permite realizar diagnóstico prenatal, detección de portadores y así proveer un asesoramiento genético informado.

El estudio molecular se realiza en DNA o RNA mediante técnicas de secuenciación de Sanger, PCR en tiempo real, sistema de mutación refractario a la amplificación, etc. Se encuentra en desarrollo la secuenciación masiva paralela, conocida como la secuenciación de la siguiente generación, NGS por sus siglas en inglés. Método que permite secuenciar grandes regiones del DNA, ya sea el exoma completo o áreas específicas, en un periodo corto de tiempo a relativamente bajo costo.

¿Qué opciones de tratamiento tenemos?

Así como hay una gran variedad de enfermedades lisosomales existen distintas modalidades de tratamiento, entre ellas el trasplante de células hematopoyéticas, terapia enzimática de reemplazo, chaperonas farmacológicas y terapia de moléculas pequeñas.

Respecto a la terapia de reemplazo enzimático se emplea con la lógica de compensar el déficit de hidrolasas. Se inició desde hace 25 años, sin embargo no todas las EL muestran mejoría clínica con ella, ya que como se mencionó anteriormente, no todas comparten el mismo proceso fisiopatológico.

Las EL que resultan beneficiadas con este tipo de tratamiento principalmente son la MPS tipo I, II, IV A, VI, VII, enfermedad de Pompe, entre otras.

Este tratamiento se aplica de por vida, con infusiones repetidas y con dosis elevadas. Otra limitación es que en cualquier momento se puede generar una respuesta inmune en contra de estas enzimas recombinantes, generando pobre o nula respuesta al tratamiento.

El trasplante de células madre hematopoyéticas cumple con el objetivo de generar células productoras de enzimas, compensando el déficit. Se puede realizar a partir de la médula ósea, células madre periféricas y sangre de cordón. Lamentablemente no todas las EL son candidatas para este tipo de tratamiento. Es considerado el tratamiento estándar en MPS tipo I, útil en algunos casos como MPS tipo II, VI, IV A, VII, enfermedad de Krabbe y fucosidosis.

Algo que destacar es que el trasplante, así como la terapia enzimática de reemplazo, no son curativas, sin embargo logran disminuir la progresión de la enfermedad, mejorando la tasa de sobrevivencia y calidad de vida, ya que retrasa la historia natural de la enfermedad.

Una diferencia entre ambos es que las células del donador logran cruzar la barrera hematoencefálica, mejorando así la función neurológica. En algunos casos la combinación de ambos tratamientos puede ofrecer una respuesta exponencial.

Existen terapias innovadoras, una es la llamada la terapia de moléculas pequeñas o Small molecule therapy, cuya función es intervenir en la vía metabólica afectada de diferentes maneras. Por el momento existen 4 moléculas pequeñas aprobadas para ello, creadas para enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry, Niemann-Pick tipo C y Cistinosis. Su principal intervención es en la reducción del sustrato, lo cual resulta muy útil ya que si recordamos, la principal afección orgánica es secundaria al acúmulo de sustratos, más que por el déficit en sí, con lo que resultan mejores resultados.

Por otro lado, la terapia génica tiene una tasa de eficacia similar a la terapia enzimática de reemplazo cuyo objetivo es generar la expresión del gen y como consecuencia la producción de la enzima deficiente. Los principales vectores estudiados son el Lentivirus y Adenovirus. De manera general las principales limitaciones de estos tratamientos son; el bajo impacto sobre el SNC, la administración prolongada, los altos costos y el reservado acceso a este tipo de terapias en nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los pacientes con enfermedades lisosomales requieren de un diagnóstico y tratamiento oportuno, el desconocimiento de esas enfermedades retrasa de manera significativa ambos de ellos.

Este retraso se debe en gran parte a que el primer paso para el diagnóstico oportuno es la sospecha médica y la comunidad de médicos no se encuentra sensibilizada para la detección de estas enfermedades principalmente porque existe un desconocimiento de las mismas. La falta de epidemiología mexicana

confiable sobre este tipo de enfermedades es un factor favorecedor para su desconocimiento.

El número de recién nacidos vivos mexicanos con estas enfermedades es incierto, al igual que la prevalencia de cada uno de los subtipos, cuales son las patologías asociadas, la edad media de diagnóstico, la mortalidad, cuántos de ellos son tratados, cuales son las secuelas más frecuentes, el tipo de discapacidades asociadas, entre otros.

Por otro lado, en el Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con una clínica de enfermedades lisosomales, raras y degenerativas donde se ha hecho un diagnóstico oportuno y se ha iniciado un tratamiento dirigido, sin embargo aún prevalece un alto número de secuelas y morbilidad asociados. De ahí la importancia de conocer las características demográficas de esta población para así lograr establecer un protocolo de manejo multidisciplinario con las diversas subespecialidades y determinar el impacto de un diagnóstico oportuno en la presentación de secuelas.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de enfermedad lisosomal en pacientes del INP durante el periodo del 19 de diciembre del 2000 al 2020?
2. ¿El diagnóstico oportuno reduce la probabilidad de presentar algún tipo de discapacidad?

JUSTIFICACIÓN

El estudio de una población atendida en un centro de referencia de este tipo de enfermedades, como lo es el Instituto Nacional de Pediatría, nos permitirá visualizar las características demográficas, nutricionales y médicas de los pacientes con estas enfermedades en población mexicana, sus similitudes y diferencias en comparación a población mundial.

Además nos permitirá conocer la prevalencia de estas enfermedades y con ello visualizar la dimensión de la problemática a nivel nacional dentro del sector salud público, lo cual es útil para estudiar e implementar estrategias para su diagnóstico, tratamiento oportuno y la prevención de secuelas irreversibles en estos pacientes.

Por otro lado permitirá conocer la morbilidad y letalidad de los pacientes del INP con enfermedades lisosomales y así crear un protocolo de abordaje diagnóstico, terapéutico y preventivo multidisciplinario dentro del instituto y replicarlo en otros medios hospitalarios.

Con el conocimiento de esta información se podrá estudiar el costo - beneficio de la aplicación de un tamiz neonatal ampliado para la detección de estas enfermedades.

OBJETIVO GENERAL

- A. Describir a la población de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de enfermedad lisosomal dentro del periodo del periodo de 2000 al 2020.
- B. Describir el promedio de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de enfermedad lisosomal en pacientes del INP durante el periodo de 2000 al 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- A. Describir la prevalencia, morbilidad, letalidad de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales.
- B. Describir el promedio de tiempo del diagnóstico de enfermedades lisosomales en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.
- C. Describir las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes en pacientes con enfermedades lisosomales.
- D. Describir el estado nutricional de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales.
- E. Describir el tipo de discapacidades en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales.
- F. Describir el estado de vacunación de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales.
- G. Describir el estado y nivel de escolaridad de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con enfermedades lisosomales.
- H. Describir el porcentaje de pacientes con y sin tratamiento de enfermedades lisosomales.
- I. Describir las especialidades involucradas en el tratamiento multidisciplinario de pacientes con enfermedades lisosomales.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Realizar una investigación de tipo observacional, con enfoque retrospectivo, retrolectivo y descriptivo de la serie de expedientes de aquellos pacientes que pertenecen al Instituto Nacional de Pediatría y cumplan con los criterios que se mencionan más adelante.

El universo de estudio deberá de cumplir con los siguientes criterios:

a. Criterios de inclusión:

Expedientes correspondientes a pacientes con diagnóstico confirmatorio de alguna enfermedad lisosomal, dentro del rango de edad de 0 a 18 años, de nacionalidad mexicana, en el periodo de 2000 al 2020.

b. Criterios de exclusión:

Expedientes de aquellos pacientes mayores a 18 años, de nacionalidad extranjera, con diagnóstico sugestivo o no confirmatorio de enfermedad lisosomal y expedientes no digitalizados.

c. Selección de los sujetos que participarán en la investigación.

Para la selección de sujetos se tomará en cuenta a la población mexicana nacida entre los años 2000 y 2020 con diagnóstico confirmado de Enfermedad Lisosomal y pertenecientes al Instituto Nacional de Pediatría.

VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es más deformante y limitante	Intervalo	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal	1.Femenino 2.Masculino
Signos y síntomas iniciales	Manifestaciones clínicas asociadas a enfermedad de base que sugirieron el diagnóstico de EL y se presentaron antes de realizar diagnóstico confirmatorio.	Nominal	Se clasificará de acuerdo a aparatos y sistemas involucrados.
Oportunidad Diagnóstica	Procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión.	Nominal	1.Diagnóstico Oportuno 2. Diagnóstico Tardío
Diagnóstico confirmatorio	Procedimiento por el cual se confirma una enfermedad lisosomal.	Nominal	1. Marcadores bioquímicos 2. Estudios genéticos 3.Estudio molecular
Entidad federativa de origen	Unidad territorial mexicana donde nace una persona. Se clasificará de acuerdo al	Nominal	Se clasificará de acuerdo al catálogo de INEGI.

	catálogo de entidades federativas del INEGI.		
Nivel de atención de salud de lugar de referencia	Envío de pacientes desde los tres niveles de atención organizada de salud de acuerdo a la secretaría de salud nacional.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primer nivel 2. Segundo nivel 3. Tercer nivel
Antecedente familiar de primer grado.	Padres o hermanos con diagnóstico confirmado de enfermedad lisosomal.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Tipo de enfermedad lisosomal	Grupo de enfermedad lisosomal, de acuerdo a definición oficial.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mucopolisacaridosis 2. Mucopolipidosis 3. Esfingolipidosis 4. Oligosacaridosis 5. Lipofuscinosis
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario, clasificado por sistemas.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sistema neurológico 2. Sistema oftalmológico 3. Sistema digestivo 4. Sistema respiratorio 5. Sistema reproductor 6. Sistema musculoesquelético 7. Sistema linfático 8. Sistema tegumentario 9. Sistema cardiovascular 10. Sistema renal
Mortalidad	La proporción de pacientes que fallecen respecto al total de la población con enfermedades lisosomales en el período de tiempo establecido.	Nominal	Se clasificará de acuerdo al catálogo de CIE-10.
Tipo de tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trasplante de células madre hematopoyéticas 2. Terapia enzimática de reemplazo 3. Paliativo
Resultado	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1.-Muy Bueno 2.-Bueno 3.-Regular 4.-Malo
Secuelas	Se considerará a cada una de las complicaciones (lesiones o afecciones) que tras una enfermedad y a consecuencia de ella, permanecen durante más o menos tiempo. En esta variable observaremos cual	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cardíacas 2. Respiratorias 3. Neurológicas 4. Musculoesqueléticas

	es la disminución de la capacidad más frecuente, la cardíaca o respiratoria.		
Discapacidad	Falta o limitación de alguna facultad física o mental que imposibilita o dificulta el desarrollo normal de la actividad de una persona. En este caso se definirá si es limitación para ver, oír, aprender o moverse.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Visual 2. Auditiva 3. Cognitiva 4. Motora
Estado nutricional	Condición médica de acuerdo a medición de percentiles de peso, talla e IMC.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eutrófico 2. Desnutrición 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Aplicación de esquema nacional de de Inmunizaciones	Cumplimiento de la aplicación del total de las inmunizaciones correspondientes para la edad cronológica actual, de acuerdo al Programa de Vacunación Universal y a las Semanas Nacionales de Salud 2019.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Completo 2. Incompleto
Escolaridad	Estado de asistencia o inasistencia a la escuela para estudiar y aprender.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Nivel de escolaridad	Grado de escolaridad de educación básica mexicana.	Ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kinder 2. Primaria 3. Secundaria 4. Preparatoria 5. Universidad
Terapia de rehabilitación	Asistencia a atención médica con el objetivo de generar independencia física y estimular habilidades funcionales en personas con algún grado y tipo de discapacidad.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si asiste 2. No asiste
Tipo de terapia de rehabilitación.	Tipo de atención médica de rehabilitación ya sea terapia física, psicoterapia, terapia del lenguaje o terapia ocupacional.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Terapia física 2. Psicoterapia 3. Terapia del lenguaje 4. Terapia ocupacional
Valoración por subespecialista pediátrico.	Atención médica continua por subespecialista pediátrico del Instituto Nacional de Pediatría.	Nominal	Subespecialidades registradas en enseñanza del INP.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizará un muestreo por conveniencia que abarcará del periodo del 2000 al 2020.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS a través del cual se realizará la descripción de la información obtenida. Los resultados del estudio se presentarán en tablas, cuadros o gráficos como mejor convenga.

RESULTADOS

Se realizó la revisión de 69 expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con diagnóstico de enfermedad lisosomal dentro del periodo del 2000 al 2020, de los cuales se descartaron 8 por mayoría de edad.

Se validaron 61 expedientes, de los cuales el 77% corresponde al sexo masculino y 14% al femenino, con una relación 5.5 a 1 (Tabla 1).

El rango de edad actual de los pacientes es amplio, la mayoría se encuentra entre los 5 y los 10 años (Gráfico 1). Se valoran pacientes de todo el país, la mayoría de ellos originarios del Estado de México (36%), en segundo y tercer lugar originarios de la Ciudad de México y Guerrero respectivamente. El 22% son referidos del primer nivel de atención, el 18% de un segundo nivel y 20% del tercer nivel de atención en salud (Tabla 2). En un periodo de 10 años hubo 6 defunciones de los 61 pacientes estudiados, lo que nos arroja una tasa de letalidad del 9.8%.

De manera general se valoran pacientes con Mucopolisacaridosis, Mucopolisacaridosis y Esfingolipidosis (Tabla 3). El 60% corresponde a Mucopolisacaridosis y los subtipos más frecuentes son la enfermedad de Hunter (32%), Morquio (13%) y Hurler (11%). El 21% corresponde a las Esfingolipidosis, predominantemente la enfermedad de Gaucher en un 23% del total. Finalmente el 4.9% restante corresponde a Mucopolisacaridosis, específicamente Enfermedad de Pompe (Tabla 4).

Solo el 23% cuenta con tamiz ampliado previo al diagnóstico de la enfermedad. Como antecedentes de importancia el 50.8% cuenta con un familiar de primer o segundo grado con diagnóstico de enfermedad lisosomal. El 18% cuenta con antecedente de endogamia, sin embargo en un 26.2% no se cuenta con esta información por no ser interrogada dirigidamente. El 21.3% tiene antecedente de consanguinidad y en un 18% no se cuenta con información al respecto.

Los tres principales métodos diagnósticos para enfermedades lisosomales se realizan por estudio molecular, medición enzimática y estudio histopatológico de aspirado de médula ósea. En el INP, de los 61 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad lisosomal el 47% fue diagnosticado por estudio

molecular, 45% por conteo enzimático específico y finalmente un 9% por estudio histopatológico (Tabla 5).

Los signos clínicos iniciales son muy variados, se tomaron aquellos reportados en el expediente clínico (los cuales fueron referidos al interrogatorio). Se encontraron más de 30 signos, siendo los 5 principales: dismorfias faciales (17.8%), retraso de hitos del desarrollo (14%), esplenomegalia (10,9%), hepatomegalia (10,1%), deformaciones óseas (7%). Respecto a los síntomas sólo se refirieron a artralgias e hiperactividad. El 3% se encuentra asintomático al momento del diagnóstico, todos ellos con antecedente familiar de enfermedad lisosomal, lo cual sugiere una alta sospecha diagnóstica y diagnóstico temprano (Tabla 6).

Los hallazgos más importantes son respecto al tiempo transcurrido desde el inicio de los signos clínicos al diagnóstico y su relación con desarrollar algún tipo de discapacidad. De los pacientes que cuentan con algún tipo de discapacidad, el 41.4% corresponde a discapacidad de tipo cognitiva, 35.6% motora, 17.2% auditiva y 5.7% visual. (Gráfico 2).

El promedio de diagnóstico es a los 34 meses de vida, con una máximo de 118 meses y mínimo de menos de 1 mes de edad, se observó una desviación muy amplia. Sin embargo, el promedio de diagnóstico entre el inicio de los signos clínicos al diagnóstico es de 20 meses, con un máximo de hasta 98 meses, lo cual nos habla de un diagnóstico muy tardío (Tabla 7).

Se analizaron dos subgrupos etarios, basado en lo que refiere la literatura como un diagnóstico oportuno, menores y mayores a 12 meses de tiempo transcurrido, y se observó que en los pacientes con un diagnóstico tardío, mayor a 12 meses desde el inicio de los signos, el 74.5% cuenta con algún tipo de discapacidad y los pacientes que fueron diagnosticados en un tiempo menor a 12 meses desde el inicio de los signos, sólo el 25.5% presentan algún tipo de discapacidad (Tabla 8).

En el análisis estadístico se encontró que un diagnóstico tardío (12 meses posterior al inicio de síntomas) se asocia con mayor mortalidad en comparación con aquellos que son diagnosticados de forma temprana (en los primeros 12 meses tras el inicio de síntomas), siendo esta una asociación estadísticamente significativa ($p= 0.31$) (Tabla 9).

Por otro lado, se realizó la estimación de riesgo entre ambos grupos etarios. Se observó que los pacientes con un diagnóstico tardío tienen un riesgo de 1.3 de tener algún tipo de discapacidad en relación a aquellos con un diagnóstico temprano, esto con un intervalo de confianza del 95% (Tabla 10).

Respecto al tratamiento el 83.6% recibe o ha recibido terapia de reemplazo enzimático, el 13.1% tratamiento paliativo y un 3.3% trasplante de médula ósea hematopoyética. Y destaca que en promedio hasta los 49.5 meses de vida se inicia el tratamiento, lo cual da una diferencia de 35.6 meses entre la edad de inicio de los síntomas y el inicio de tratamiento.

En la consulta de seguimiento es importante tomar en cuenta la escolaridad, el estado nutricional, cumplimiento de esquema de vacunación y si recibe o no terapia de rehabilitación, estos datos no han sido analizados debido a que en un 8.2% se tiene información incompleta al respecto.

De manera general se identificó un amplio grupo de comorbilidades asociadas, principalmente neurológicas (63%), cardiovasculares (30%), musculoesqueléticas (49%), respiratorias (36.1%) y digestivas (36%).

El manejo de los pacientes con este tipo de enfermedad es multidisciplinario, por lo que muchas de las subespecialidades del INP intervienen en ello. Se observó que 24 subespecialidades han intervenido en algún momento desde el diagnóstico. Las principales son: genética (85%), cardiología (78%), oftalmología (61%), neumología (60%), rehabilitación (58%), ortopedia (58%) y neurología (58%).

DISCUSIÓN

Por medio de este estudio de tesis se logró la descripción de la población con diagnóstico de enfermedad lisosomal del periodo del 2000 al 2020 del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Se observó que existe una mayor prevalencia del sexo masculino sobre el femenino, que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de edad entre 5 y 10 años y que la tasa de letalidad en 10 años es de 9.8%.

Los principales grupos de enfermedades lisosomales que son valorados en el instituto son las mucopolisacáridos, las mucopolisacáridosis y esfingolipidosis. El principal estudio diagnóstico es mediante el estudio molecular y enzimático, sin embargo hasta el día de hoy estos estudios son de alto costo y todo son subrogados a laboratorios externos nacionales e internacionales, ya que el INP no cuenta con ellos.

Las manifestaciones clínicas iniciales en pacientes mexicanos son muy similares a las descritas en literatura europea y norteamericana, siendo las principales las dismorfias faciales, retraso del neurodesarrollo, deformidades óseas, hepatoesplenomegalia.

Impresiona que el tiempo de diagnóstico es muy amplio desde el inicio de las manifestaciones clínicas, inclusive con antecedentes familiares, lo que sugiere que el personal médico que refiere a estos pacientes al INP no se encuentra

sensibilizado y la sospecha clínica de este tipo de enfermedades es muy baja, retrasando diagnóstico y tratamiento.

Se logró evidenciar que existe relación directa entre un diagnóstico tardío, mayor a 12 meses desde el inicio de los síntomas, y la presencia de algún tipo de discapacidad; en su mayoría de tipo cognitivo y motor. Además se evidenció que existe un riesgo de 1.3 a 1 de presentar una discapacidad si el paciente es diagnosticado tardíamente en relación con aquellos con diagnóstico oportuno.

Por otro lado, se observó que aquellos con un diagnóstico previo al inicio de los síntomas contaban con antecedente familiar de algún tipo de enfermedad metabólica o se realizó un tamiz ampliado, lo que ayudó a un diagnóstico y tratamiento temprano reduciendo así la presencia de discapacidad.

Respecto al tratamiento, la mayoría de ellos recibe terapia de reemplazo enzimático y una pequeña población trasplante de médula ósea. Ya que cualquiera de las terapias recibidas no son curativas se requiere una atención multidisciplinaria y en el INP las subespecialidades que en conjunto con la clínica de enfermedades lisosomales, raras y degenerativas lideran ese manejo son genética, cardiología, oftalmología, neumología, rehabilitación, ortopedia y neurología, sin embargo aún no existe un protocolo de manejo para estos pacientes, lo cual se espera mejoraría su calidad de vida.

Desafortunadamente no se logró un análisis válido sobre el estado nutricional, escolaridad, vacunación y rehabilitación de estos pacientes, ya que en su mayoría cuentan con expedientes incompletos al respecto.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos más importantes de este estudio de tesis sobre realizar un diagnóstico oportuno y su relación directa con la probabilidad de evitar una discapacidad en pacientes con enfermedades lisosomales permite plantear una iniciativa sobre la aplicación de un tamiz ampliado para la detección oportuna de estas enfermedades, además de la instauración interinstitucional sobre el manejo multidisciplinario de estos pacientes en conjunto con las especialidades involucradas.

Este tipo de enfermedades absorben una gran cantidad de recursos económicos a nivel nacional e institucional sin embargo los resultados clínicos no son muy exitosos en su mayoría y se deben al diagnóstico tardío en el primer y segundo nivel de atención médica y a la falta de un tratamiento multidisciplinario.

El desarrollo del máximo potencial de los niños que padecen enfermedades lisosomales es posible y sensibilizar al personal médico al respecto es imperativo para lograrlo.

ANEXOS.

		EDAD ACTUAL DEL PACIENTE (AÑOS)	SEXO DEL PACIENTE	ENTIDAD FEDERATIVA DE NACIMIENTO
N	Válido	61	61	61
	Perdidos	0	0	0
Media		8,15	1,23	14,41
Error estándar de la media		,552	,054	,665
Mediana		8,00	1,00	15,00
Moda		5	1	15
Desv. Desviación		4,308	,424	5,194
Varianza		18,561	,180	26,979
Asimetría		,265	1,319	1,601
Error estándar de asimetría		,306	,306	,306
Curtosis		-,904	-,270	2,943
Error estándar de curtosis		,604	,604	,604
Rango		16	1	22
Mínimo		0	1	9
Máximo		16	2	31
Percentiles	25	5,00	1,00	11,00
	50	8,00	1,00	15,00
	75	11,00	1,00	15,00

Tabla 1. Descripción poblacional.

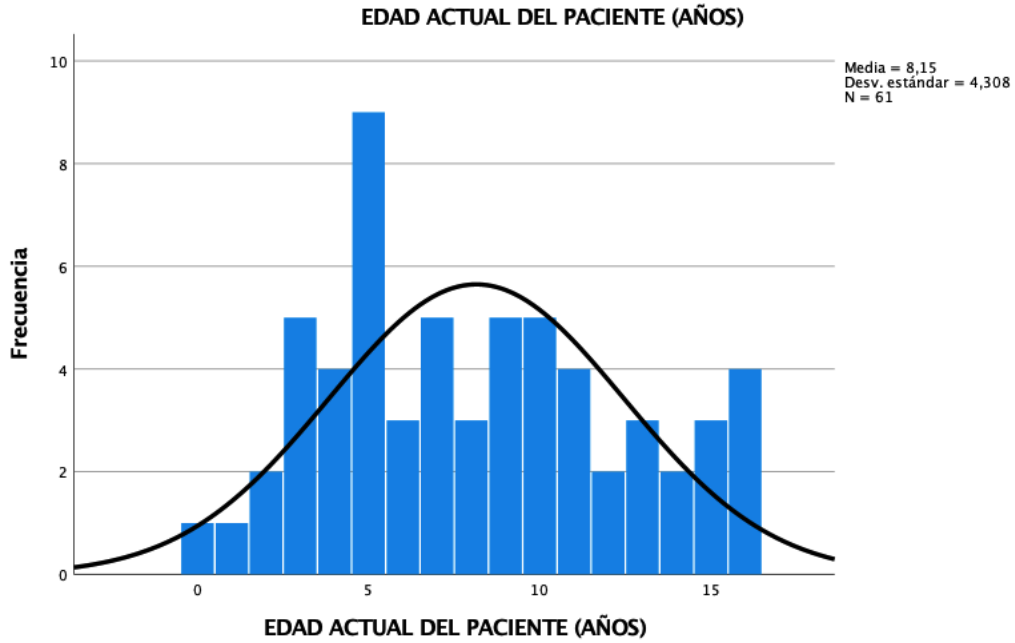


Gráfico 1. Distribución de edad actual de pacientes con enfermedades lisosomales.

ENTIDAD FEDERATIVA DE NACIMIENTO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CIUDAD DE MÉXICO	14	23,0	23,0	23,0
	GUANAJUATO	2	3,3	3,3	26,2
	GUERRERO	10	16,4	16,4	42,6
	HIDALGO	1	1,6	1,6	44,3
	ESTADO DE MÉXICO	22	36,1	36,1	80,3
	MICHOACÁN DE OCAMPO	2	3,3	3,3	83,6
	MORELOS	2	3,3	3,3	86,9
	OAXACA	2	3,3	3,3	90,2
	PUEBLA	1	1,6	1,6	91,8
	QUINTANA ROO	1	1,6	1,6	93,4
	TABASCO	1	1,6	1,6	95,1
	VERACRUZ	2	3,3	3,3	98,4
	YUCATÁN	1	1,6	1,6	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 2. Entidades federativas de origen.

TIPO DE ENFERMEDAD LISOSOMAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MUCOPOLISACARIDOSIS	37	60,7	60,7	60,7
	MUCOLIPIDOSIS	3	4,9	4,9	65,6
	ESFINGOLIPIDOSIS	21	34,4	34,4	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 3. Tipo de enfermedades lisosomales.

SUBTIPO DE ENFERMEDAD LISOSOMAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	ENFERMEDAD DE FABRY	2	3,3	3,3	3,3
	ENFERMEDAD DE POMPE	3	4,9	4,9	8,2
	NIEMANN-PICK B	1	1,6	1,6	9,8
	NIEMANN-PICK C	4	6,6	6,6	16,4
	ENFERMEDAD DE GAUCHER	14	23,0	23,0	39,3
	MPS I - HURLER	7	11,5	11,5	50,8
	MPS II - HUNTER	20	32,8	32,8	83,6
	MPS IV - MORQUIO	8	13,1	13,1	96,7
	MPS VI - MAROTEAUX-LAMY	2	3,3	3,3	100,0
	Total	61	100,0	100,0	

Tabla 4. Subtipos de enfermedades lisosomales.

ESTUDIO DIAGNOSTICO CONFIRMATORIO ^a		Respuestas		Porcentaje de casos
		N	Porcentaje	
	DIAGNOSTICO POR CONTEO ENZIMATICO	53	45,3%	86,9%
	DIAGNOSTICO POR ESTUDIO MOLECULAR	55	47,0%	90,2%
	DIAGNOSTICO POR ESTUDIO HISTOPATOLOGICO	9	7,7%	14,8%
Total		117	100,0%	191,8%

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Tabla 5. Tipo de diagnóstico confirmatorio.

SIGNOS INICIALES ^a	Respuestas		Porcentaje de casos
	N	Porcentaje	
ASINTOMATICO	4	3,0%	6,8%
DISMORFIAS FACIALES	23	17,3%	39,0%
MANCHAS MONGOLICAS	2	1,5%	3,4%
LLANTO GRAVE	1	0,8%	1,7%
RETRASO DE HITOS DEL DESARROLLO	18	13,5%	30,5%
DIFICULTAD RESPIRATORIA AL NACIMIENTO	1	0,8%	1,7%
HERNIAS	4	3,0%	6,8%
GIBA DORSAL	2	1,5%	3,4%
MACROCEFALIA	1	0,8%	1,7%
TALLA BAJA	5	3,8%	8,5%
HEPATOMEGALIA	13	9,8%	22,0%
ESPLENOMEGALIA	14	10,5%	23,7%
ANEMIA	7	5,3%	11,9%
ESPASMOS MUSCULARES	2	1,5%	3,4%
TROMBOCITOPENIA	1	0,8%	1,7%
DEFORMACIONES OSEAS	9	6,8%	15,3%
ESPINA BIFIDA	1	0,8%	1,7%
HIPOTONIA	2	1,5%	3,4%
INFECCIONES RECURRENTE DE VIAS RESPIRATORIAS ALTAS	8	6,0%	13,6%
HIPERPLASIA AMIGDALINA	1	0,8%	1,7%
HIPOACUSIA	1	0,8%	1,7%
ICTERICIA	2	1,5%	3,4%
REGRESIÓN DE HITOS DE DESARROLLO	1	0,8%	1,7%
CRISIS CONVULSIVAS	2	1,5%	3,4%
ABSCESO PERIANAL	1	0,8%	1,7%
ALTERACIÓN DE LA MARCHA	2	1,5%	3,4%
DETENCIÓN DEL CRECIMIENTO	1	0,8%	1,7%
EQUIMOSIS	1	0,8%	1,7%
SOPLO CARDIACO	3	2,3%	5,1%
Total	133	100,0%	225,4%

d.

Tabla 6. Manifestaciones clínicas iniciales

		EDAD EN MESES DE DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD LISOSOMAL	GRUPO ETAREO POR TIEMPO DE DIAGNOSTICO	TIEMPO TRANSCURRIDO DEL INICIO DE SINTOMAS AL DIAGNOSTICO	EDAD DE INICIO DE LOS SINTOMAS ASOCIADOS A ENFERMEDAD LISOSOMAL EN MESES	EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO
N	Válido	60	61	59	59	57
	Perdidos	1	0	2	2	4
Media		34,167	1,31	20,03	13,90	47,47
Error estándar de la media		4,1104	,060	3,153	2,063	6,198
Mediana		24,000	1,00	12,00	8,00	32,00
Moda		36,0	1	0	0	2 ^a
Desv. Desviación		31,8387	,467	24,217	15,845	46,795
Varianza		1013,701	,218	586,447	251,058	2189,754
Rango		118,0	1	98	84	233
Mínimo		,0	1	0	0	-50
Máximo		118,0	2	98	84	183
Suma		2050,0	80	1182	820	2706
Percentiles	25	8,500	1,00	4,00	2,00	14,50
	50	24,000	1,00	12,00	8,00	32,00
	75	47,750	2,00	27,00	24,00	83,50

Tabla 7. Tiempo transcurrido entre el inicio de las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y el tratamiento.

			ALGUN TIPO DE DISCAPACIDAD	SIN DISCAPACIDAD
GRUPO ETAREO POR TIEMPO DE DIAGNOSTICO	MAYORES A 12 MESES	Recuento	38	4
		% dentro de TIPO DE DISCAPACIDAD ASOCIADAS A ENFERMEDAD LISOSOMAL	74,5%	40,0%
	MENORES O IGUAL A 12 MESES	Recuento	13	6
		% dentro de TIPO DE DISCAPACIDAD ASOCIADAS A ENFERMEDAD LISOSOMAL	25,5%	60,0%
Total	Recuento	51	10	
	% dentro de TIPO DE DISCAPACIDAD ASOCIADAS A ENFERMEDAD LISOSOMAL	100,0%	100,0%	

Tabla 8. Grupos etarios por tiempo de diagnóstico y relación con la presencia de algún tipo de discapacidad.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,643 ^a	1	,031		
Corrección de continuidad ^b	3,173	1	,075		
Razón de verosimilitud	4,312	1	,038		
Prueba exacta de Fisher				,057	,041
Asociación lineal por lineal	4,567	1	,033		
N de casos válidos	61				

Tabla 9. Análisis estadístico de grupos etarios por tiempo de diagnóstico y relación con la presencia de algún tipo de discapacidad.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para GRUPO ETAREO POR TIEMPO DE DIAGNOSTICO (MAYORES A 12 MESES / MENORES O IGUAL A 12 MESES)	4,385	1,067	18,017
Para cohorte TIPO DE DISCAPACIDAD ASOCIADAS A ENFERMEDAD LISOSOMAL = ALGUN TIPO DE DISCAPACIDAD	1,322	,959	1,823
Para cohorte TIPO DE DISCAPACIDAD ASOCIADAS A ENFERMEDAD LISOSOMAL = SIN DISCAPACIDAD	,302	,096	,946
N de casos válidos	61		

Tabla 10. Estimación de riesgo en pacientes con tiempo de diagnóstico mayor a 12 meses.

● VISUAL ● AUDITIVA ● MOTORA ● COGNITIVA

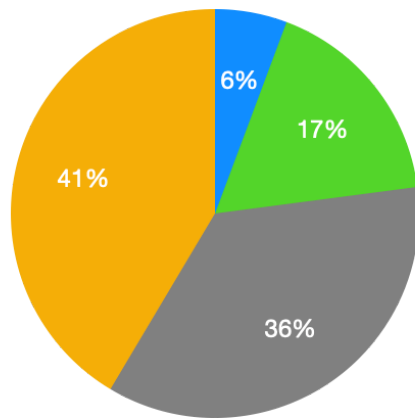


Gráfico 2. Tipo de discapacidad.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Kolodny, E. (2019). Lysosomal Storage Diseases. *NEJM*, (294).
2. Platt, F., d'Azzo, A. and Davidson, B. (2018). Lysosomal Storage Diseases. *NATURE REVIEWS*, [online] (27), pp.1-25. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0025-4> [Accessed 20 Nov. 2019].
3. Uribe, A. and Giugliani, R. (2013). Selective Screening for Lysosomal Storage Diseases with Dried Blood Spots Collected on Filter Paper in 4,700 High-Risk Colombian Subjects. *JIMD reports*, [online] (11), pp.107-116. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3755556/> [Accessed 20 Nov. 2019].
4. Lara Aguilar, R. and Juarez Vazquez, C. (2011). Terapia de las enfermedades por depósito lisosomal: actualidad y perspectivas. *RIC*, (63), pp.651-668.
5. Ezgu, F. (2016). Inborn Errors of Metabolism. Elsevier Inc. *Advances in Clinical Chemistry*, [online] (73), pp.195 - 250. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065242315300019?via%3Dihub> [Accessed 20 Nov. 2019].
6. Agana, M., Frueh, J. and Kamboj, M. (2018). Common metabolic disorder (inborn errors of metabolism) concerns in primary care practice. *Annals of Translational Medicine*, [online] (24), pp.1-8. Available at: <http://atm.amegroups.com/article/view/23102/22204> [Accessed 20 Nov. 2019].
7. De Oliveira Postwar, F., Vairo, F. and Burin, M. (2018). Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genetics and Molecular Biology*, [online] pp.1-13. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47572019000200165&tln g=en [Accessed 20 Nov. 2019].
8. Parini, R. and Biondi, A. (2018). The new frame for Mucopolysaccharidosis. *Italian Journal of Pediatrics*, [online] (44), pp.2-161. Available at: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-018-0549-y> [Accessed 20 Nov. 2019].
9. Galimberti, C., Madeo, A. and Di Rocco, M. (2018). Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics*, [online] (44), pp.8-161. Available at: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-018-0550-5> [Accessed 20 Nov. 2019].
10. Nicolas, M. and AlSayed, M. (2018). Mucopolysaccharidoses: overview of neuroimaging manifestations. *Pediatric Radiology*, [online] pp.3-18. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00247-018-4139-3> [Accessed 20 Nov. 2019].
11. Carbajal Rodríguez, Luis; Navarrete Martínez, Juana Inés. Enfermedades raras. *Acta Pediátrica de México*, [S.l.], v. 36, n. 5, p. 369-373, oct. 2015. ISSN 2395-8235. Disponible en: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1057/862>.
12. Platt, F.M., d'Azzo, A., Davidson, B.L. *et al.* Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 4, 27 (2018) doi:10.1038/s41572-018-0025-4. Published 01 October 2018. www.nature.com/articles/s41572-018-0025

13. Greiner-Tollefsrud OK, Berg T. Lysosomal Storage Disorders. In: Madame Curie Bioscience Database. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6177/
14. Lysosomal Storage Diseases: From Pathophysiology to Therapy. Giancarlo Parenti, Generoso Andria, Andrea Ballabio. Annual Review of Medicine 2015 66:1, 471-486
15. Ghishan FK, Inborn error of carbohydrate metabolism. En Suchy FJ. Liver disease in children. New York 2007: 595-603.
16. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher, 2009.
17. Sanchez- Gonzalez J; Gallegos - Rivas M; Anaya - Velazquez F. Ávila S. Andrade M; "El laboratorio clínico del abordaje diagnóstico de las mucopolisacaridosis. LAB-acta, 19994; 6:17-24.
18. Sanjurjo P; Baldellou A; Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias, 3a edición; Ergon, 2010.
19. O'Shea R; Murphy A.M; Treacy E; Lynch S.A; Thirlaway K; Lambert D; "Communication of Genetic Information by Other Health Professionals: The Role of the Genetic Counsellor in Specialist CLinics", J Genet Couns, 2011; 20: 192-203.
20. "Norma Oficial Mexicana NOM 007-SSA- 1993. Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos de atención". Diario Oficial de la Federación, (6 de enero de 1995).
21. "Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA-2002. Para la prevención y control de los defectos al nacimiento". Diario Oficial de la Federación (17 de agosto 2002).