



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE**

**ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I:
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS
ACUMULATIVOS**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

KARLA SARAHÍ CANO HERNÁNDEZ

ASESOR:

DRA. ERICKA VARGAS QUEVEDO

CIUDAD DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE DE 2020

REGISTRO

632.2020





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.

**“ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I:
CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS
ACUMULATIVOS”**

AUTORIZACIONES

DR. FÉLIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALÁ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE

DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA
PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE

DRA. ERICKA VARGAS QUEVEDO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS.

DRA. KARLA SARAHÍ CANO HERNÁNDEZ
RESIDENTE

REGISTRO 632.2020

INDICE

AGRADECIMIENTOS	iii
DEDICATORIA.....	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
MARCO TEORICO.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	7
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	15
DISCUSIÓN	20
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA	23
ANEXOS	26

AGRADECIMIENTOS

A mi madre... por siempre estar conmigo, apoyarme, entenderme y ser mi gran amiga en todos los aspectos, sin su apoyo, no habría llegado tan lejos.

A mi tutora, la Dra. Ericka Vargas, por haberme dado la confianza de realizar el proyecto y enseñarme durante todo mi periodo de formación en la residencia, no solo a nivel académico, también la atención ética hacia el paciente, al manejo integral y empático hacia el paciente y su familia.

A la Dra. Mirna Suárez, por haberme apoyado en uno de mis momentos más críticos de la residencia, me enseñó a enfrentar los problemas, a reconocer mis errores y darme la fuerza para seguir adelante, me enseñó lo que significa la palabra “resiliente”, estar agradecido de lo que tenemos y reconocer que más de una vez nos sentimos agobiados, enojados y/o deprimidos, pero podemos salir adelante con apoyo de amigos y familia.

DEDICATORIA

A los niños
que jamás perdamos esa inocencia y esperanza que ellos tienen

RESUMEN

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad rara, autosómica recesiva, causada por la deficiencia de α -1-iduronidasa. Los pacientes afectados experimentan disfunción multiorgánica, que conduce a una morbilidad considerable. Por otro lado, la enfermedad de Gaucher es hereditaria, monogénica y muestra una amplia heterogeneidad clínica, incluso dependiendo de la zona geográfica. La identificación precoz y la determinación del fenotipo son de gran importancia para un tratamiento oportuno y seleccionar la mejor terapéutica para cada paciente con dichas enfermedades. Aunque la presentación clínica puede ser heterogénea, existen datos comunes que son clave en el diagnóstico de MPS I y Enfermedad de Gaucher. El objetivo del proyecto fue evaluar la capacidad diagnóstica asociar la talla baja, a manifestaciones fenotípicas adicionales, para la presencia de MPS tipo I y Enfermedad de Gaucher.

Material y métodos: Estudio Observacional, transversal, ambispectivo, analítico de pruebas diagnósticas. Se incluyeron niños con talla baja del CMN20NOV con sospecha clínica de MPS1 y EG o que tuvieran diagnóstico establecido. SE realizó estadística descriptiva.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes, edad de 2 años (2 meses-4 años), 7 hombres (63%) y 4 mujeres (34%), 4 niños con diagnóstico definitivo de enfermedad: 2 con MPS1 y 2 con EG, los niños cumplieron al menos 3 datos clínicos de las variables propuestas, las variables prevalentes en MPS1 fue fascies tosca y hernia umbilical, las variables prevalentes en EG fueron sangrados y hepatoesplenomegalia.

Conclusión: Los niños con talla baja más la presencia de 3 o más signos y síntomas clave para diagnóstico de MPS 1 y EG, pueden favorecer el diagnóstico temprano de la enfermedad.

ABSTRACT

Mucopolysaccharidosis type I (MPS1) is a rare, autosomal recessive disease caused by α -1-iduronidase deficiency. Affected patients had multi-organ dysfunction, leading to high morbidity. On the other hand, Gaucher Disease (GD) is hereditary, monogenic, and shows a wide clinical heterogeneity, even depending on the geographical area. Early identification and phenotype determination are of great importance for timely treatment and selecting the best therapy for each patient with these diseases. Although the clinical presentation can be heterogeneous, there are common findings that are key in the diagnosis of MPS I and GD. The objective of the project was to evaluate the diagnostic capacity to associate short stature, to additional phenotypic manifestations, for the presence of MPS type I and Gaucher disease.

Material and methods: Observational, cross-sectional, ambispective, analytical study of diagnostic tests. Children with short stature of CMN20NOV with clinical suspicion of MPS1 and GD or with an established diagnosis were included. Descriptive statistics were performed.

Results: 11 patients were included, age 2 years (2 months-4 years), 7 men (63%) and 4 women (34%), 4 children with a definitive diagnosis of disease: 2 with MPS1 and 2 with GA. Children fulfilled at least 3 clinical data of the proposed variables, the prevalent variables in MPS1 were coarse facies and umbilical hernia, the prevalent variables in GA were bleeding and hepatosplenomegaly.

Conclusion: Children with short stature plus the presence of 3 or more key signs and symptoms for the diagnosis of MPS 1 and EG, can favor the early diagnosis of the disease.

MARCO TEORICO

INTRODUCCIÓN

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una rara enfermedad, autosómica recesiva, causada por una deficiencia de α -1-iduronidasa, una enzima necesaria para la degradación de los glicosaminoglicanos dermatán y heparán sulfato. La incidencia estimada de MPS I es de 1 por cada 100,000 nacimientos vivos.

Debido a la acumulación crónica y progresiva de glicosaminoglicanos en los lisosomas de las células en todo el cuerpo, los pacientes afectados por esta enfermedad experimentan disfunción multiorgánica, que conduce a una morbilidad considerable en la mayoría de los pacientes y mortalidad temprana en los más gravemente afectados. La MPS I, muestra una variabilidad significativa en su presentación y evolución clínica.

La identificación de los diferentes fenotipos de MPS I, puede ser difícil y depende en gran medida de la edad de aparición de los síntomas y la tasa de progresión de la enfermedad, así como del genotipo del paciente.

Por otro lado, la enfermedad de Gaucher fue la primera enfermedad de depósito lisosomal (EDL) que se describió y la primera en disponer de tratamiento enzimático. Constituye el prototipo de EDL para la descripción clínica y la variabilidad fenotípica. es una de las más frecuentes, en un porcentaje similar a la enfermedad de Fabry y las de Niemann-Pick. Más de 50 alteraciones genéticas que afectan a más de 300 enzimas producen acúmulo de moléculas gluco-lipídicas complejas.

En la vía del metabolismo de los esfingolípidos la enzima glucocerebrosidasa ácida rompe los enlaces del glucocerebrósido entre la glucosa y la ceramida.

Clásicamente se describen tres tipos de enfermedad, clasificados según aparezcan o no síntomas neurológicos y cuando tiene lugar la aparición. Los pacientes más graves corresponden al tipo 2 de la enfermedad, con importante afectación neurológica que conduce a la muerte en pocos meses. El tipo 3 es la forma neurológica de aparición lenta, que presenta alteraciones en movimientos oculares, contracturas y deterioro intelectual.

Sin embargo, en el tipo 1 de la enfermedad considerado, hasta hace pocos años como la forma no neuronopática de la enfermedad, se ha descrito una mayor frecuencia de neuropatía periférica y de enfermedad de Parkinson.

En este sentido, en la actualidad se prefiere considerar la enfermedad como un continuo y en dependencia de la velocidad de depósito y de los lugares diana de acúmulo da lugar a una u otra forma más grave.

La enfermedad de Gaucher, a pesar de ser una enfermedad hereditaria monogénica, se caracteriza por la amplia heterogeneidad clínica, tiene indicadores clave en el diagnóstico que comparte con otras enfermedades hematológicas más frecuentes.

Tiene una correlación genotipo-fenotipo imprecisa; los pacientes a pesar de tener las mismas mutaciones, incluso entre hermanos presentan manifestaciones clínicas dispares. Es privilegiada por disponer de marcadores de seguimiento.

ANTECEDENTES

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) son un grupo de más de 60 alteraciones genéticas que afectan a más de 300 enzimas y producen acumulo de moléculas gluco-lipídicas complejas. El 55% de estos trastornos corresponden a las lipidosis, seguidas de las mucopolisacaridosis, lo que supone más del 75% de todas

las EDL. Entre las lipidosis, las más frecuentes son la enfermedad de Gaucher, la enfermedad de Fabry y la enfermedad de Niemann-Pick C, el 40% de las restantes individualmente cada una de ellas, supone menos del 10%. Las Mucopolisacaridosis son el 25% de las EDL y están distribuidas en 13 subtipos.

Las similitudes entre las EDL son múltiples: Son crónicas, invalidantes, incurables, afectan en una gran mayoría al SNC, Precisan atención multidisciplinar, tienen repercusión familiar, social y económica.¹ En general, este grupo de enfermedades tienen diferentes similitudes, como: variabilidad fenotípica; cada una de ellas se categoriza en «tipos» dependiendo de la gravedad. Sin embargo, el fenotipo se considera un continuo de síntomas, que incluye desde los pacientes asintomáticos a las formas perinatales letales. La cuantía de la actividad enzimática residual no está relacionada con la gravedad de la enfermedad ni con el riesgo de progresión. Genética: Son panétnicas, algunas son más frecuentes en Ashkenazis como la Enfermedad de Gaucher y la Enfermedad de Tay-Sachs. Son de herencia autosómica recesiva y algunas ligadas al cromosoma X (Fabry, Hunter).²

Las EDL fueron descritas por primera vez por Sir Archibald E. Garrod en 1920, reflejándolo en dos tratados y describiéndolas como “alteraciones bioquímicas determinadas genéticamente en la estructura o función de proteínas que intervienen en el metabolismo”. Christian René de Duve recibió el Premio Nobel de Medicina en 1974 por describir la estructura y función de varios orgánulos en el interior de las células, entre ellos los lisosomas.¹

ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO DE LAS EDL.

El diagnóstico temprano de las EDL, es fundamental, antes del desarrollo de daño orgánico irreversible. En la etapa neonatal, al no existir métodos diagnósticos para estas enfermedades, es prioritaria una evaluación integral, el diagnóstico precoz debe depender de la perspicacia clínica y, dado que los trastornos son notablemente variables, esto puede implicar a varios especialistas diferentes. En algunos

pacientes, la presentación puede ser en el período del recién nacido con hidrops fetal, mientras que, en otros con la misma deficiencia de la enzima (pero una mutación genética diferente), el inicio puede ser al final de la edad adulta.

Para muchos pacientes, la aparición de los síntomas puede ser en los primeros meses o años de vida después de un curso temprano no visible. Los primeros signos, pueden ser un retraso del desarrollo y otras anormalidades neurológicas; en otros pacientes, las visceromegalias pueden estar presentes. El reconocimiento de estos signos clínicos ayudará en la elección de las pruebas de diagnóstico más apropiadas. Cada vez más las EDL, se diagnostican por primera vez en la vida adulta. En este grupo, la presentación puede ser atípica y las manifestaciones neuropsiquiátricas en ausencia de características dismórficas o visceromegalias son mucho más comunes en estos pacientes.³

ENFERMEDAD DE GAUCHER.

La enfermedad de Gaucher (EG), fue la primera EDL que se describió y la primera en disponer de tratamiento enzimático. Constituye el prototipo de EDL para la descripción clínica y la variabilidad fenotípica. Roscoe Brady identificó el defecto enzimático de la enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Fabry y la alteración metabólica en la enfermedad de Tay- Sachs. Desarrolló el procedimiento de detección, la identificación de portadores, las pruebas de diagnóstico prenatal y el tratamiento enzimático sustitutivo para los pacientes con enfermedad de Gaucher y Fabry. En 1965, se reconoció el defecto primario como la incapacidad de la enzima mutada β -glucocerebrosidasa para degradar el glucocerebrósido de manera adecuada. Los macrófagos activados, o células "Gaucher", albergan el sustrato acumulado no degradado.

La enfermedad de Gaucher se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Es un trastorno panétnico, tiene una predilección entre los judíos Ashkenazís con una frecuencia de portador de 1: 17 y una frecuencia de nacimiento esperada de 1: 850.

Dos formas neuronopáticas distintas de la enfermedad de Gaucher son comunes en el norte de Suecia y en la zona de la ciudad palestina de Jenin, respectivamente. La frecuencia global estimada de la enfermedad de Gaucher es de 1: 50,000 a 1: 100,000. ⁴.

El gen de la glucocerebrosidasa se encuentra en el cromosoma 1q21. Se han descrito más de 300 mutaciones con una lista actualizada publicada en 2008 ⁵. La mutación más común, N370S, representa aproximadamente el 75% de los alelos mutantes entre los pacientes judíos Ashkenazi y aproximadamente el 30% entre los pacientes no judíos. Los pacientes homocigotos para N370S tienden a tener un fenotipo relativamente leve; N370S generalmente se considera "protector" del desarrollo de las características neuropáticas ⁶.

FORMAS CLÍNICAS DE LA EG

Se han definido tres formas clínicas, basadas en la ausencia (tipo 1) o la presencia (tipos 2 y 3) de signos neurológicos.

El tipo 1, la forma no neuronopática, es el más prevalente. El espectro fenotípico varía desde virtualmente asintomáticos, hasta una enfermedad severa potencialmente mortal. La edad de inicio de los signos y síntomas y el curso de la enfermedad son, variables; cuanto más joven es la edad de presentación, más grave es el curso clínico. Presentan anemia y / o la trombocitopenia, Hepatoesplenomegalia, que incluso en niños puede ser masiva. puede haber un retraso en la talla ⁷. La deformidad del matraz Erlenmeyer del fémur distal la osteopenia y diversos grados de dolor óseo son frecuentes.

MUCOPOLISACARIDOSIS

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias causadas por defectos en las enzimas hidrolíticas lisosómicas

necesarias para descomponer los glucosaminoglicanos (GAG) ⁸. Estos defectos resultan en la acumulación de estas macromoléculas en las células de varios órganos, causando lesiones progresivas multisistémicas. La incidencia general de MPS es más de 1 caso por cada 25,000 nacidos vivos ⁹. La incidencia, sin embargo, de las diferentes formas de MPS varía.^{10, 11}

Once deficiencias de enzimas se han identificado hasta la fecha, y algunos de los tipos de MPS se han dividido en subtipos de acuerdo con el defecto enzimático involucrado y el tipo de GAG eliminado en la orina (sulfato de condroitina [CS], sulfato de dermatano [DS], sulfato de heparán [HS], sulfato de queratano [KS] y / o ácido hialurónico).

Aunque ciertas formas de MPS pueden exhibir un fenotipo característico de Hurler, todas comparten algunas características clínicas muy similares. ¹⁰⁻¹²

MPS I

La MPS tipo I es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal, que se produce por el déficit de la enzima α -L-iduronidasa. Los niños con esta alteración no son capaces de degradar los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato, por lo que estos se acumulan en los lisosomas, ocasionando deterioro progresivo de varios órganos y sistemas. ¹³

El gen afectado en la Mucopolisacaridosis se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4. Las mutaciones observadas en el gen de la α -Liduronidasa corresponden a: *W402X*, *Q70X*, *P533R*, *R89Q*, *L218P*, *A327P* y *A75T* ¹⁴

La MPS I se ha clasificado de acuerdo con el fenotipo y al grado de afectación de los diferentes órganos y sistemas en:

- Síndrome de Hurler – Grave
- Síndrome de Hurler-Scheie - Intermedia/ moderada
- Síndrome de Schei - Atenuada

Aunque en la actualidad el fenotipo es conocido como de espectro continuo es decir inicia con manifestaciones leves las cuales en el tiempo se agravan. Sin embargo, lo que se observa es que el fenotipo atenuado no afecta en ningún momento el sistema nervioso central y el fenotipo grave presenta afectación importante y progresiva del sistema nervioso central ¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico precoz y la determinación del fenotipo de MPS y Enfermedad de Gaucher son de gran importancia para la identificación temprana y selección de la mejor opción de tratamiento.

Existen múltiples variaciones en sus manifestaciones clínicas, que pueden variar dependiendo de la mutación genética, del tipo de déficit enzimático, del sustrato acumulado, tipo de población, etnia y de variables sociodemográficas de cada paciente.

Dicha variación en la presentación clínica puede ser útil para establecer protocolos de detección diagnóstica oportuna tomando en cuenta manifestaciones comunes en la edad pediátrica, como alteraciones en el crecimiento pondo-estatural, asociada a otras manifestaciones clínicas, que pueden llevarnos a la sospecha de enfermedades poco comunes como lo son, las de depósito lisosomal. Sin embargo,

tales protocolos de diagnóstico temprano no existen en nuestro centro, por lo que su utilidad potencial es de beneficio primordial para nuestros pacientes.

En este estudio se realiza la revisión del diagnóstico clínico de esta asociación de variables, en pacientes pediátricos en el Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

HIPÓTESIS

Cuando la talla baja se asocia a manifestaciones fenotípicas agregadas, tiene (significado) capacidad diagnóstica para la detección tanto de MPS I así como de la Enfermedad de Gaucher.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la capacidad de diagnóstico de talla baja, cuando se asocia a manifestaciones fenotípicas adicionales, tanto para la presencia de MPS I, como de la Enfermedad de Gaucher.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer combinaciones de manifestaciones clínicas con mayor utilidad en el protocolo de diagnóstico temprano.
- Establecer el diagnóstico de MPS I y de la Enfermedad de Gaucher, por medio del estándar de oro (análisis fluorométrico).
- Realizar protocolos de detección de diagnóstico por los métodos tanto inductivo, como deductivo; para determinar la capacidad diagnóstica de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño:

Observacional, transversal, ambispectivo, analítico de pruebas diagnósticas.

Población de estudio

Niños con talla baja en estudio y sospecha de enfermedad de Gaucher o MPS I y niños con enfermedad de Gaucher o MPS I ya diagnosticada y enviada a nuestra institución para manejo.

Universo de trabajo

Población del servicio de Medicina Interna Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Definición del grupo a intervenir

Niños derechohabientes al ISSSTE, con talla baja en estudio y sospecha de enfermedad de Gaucher o MPS I o con el diagnóstico establecido.

Criterios de inclusión

- Edad de 0 a 18 años.
- Diagnóstico establecido de Enfermedad de Gaucher o MPS I
- Talla baja idiopática, sin patologías agregadas.
- Talla baja asociada con otras manifestaciones clínicas:
 1. Hepatoesplenomegalia.
 2. Hipoacusia.
 3. SAHOS (Síndrome de apnea obstructiva del sueño).
 4. Infecciones respiratorias recurrentes
 5. Fascies tosca.
 6. Hernias (Umbilical/Inguinal)

7. Xifosis
8. Disostosis
9. Valvulopatías
10. Catarata
11. Citopenias (Trombocitopenia, anemia, y/o hemorragias).
12. Afectación esquelética (Dolor óseo, deformidad en matraz de Erlenmeyer).
13. Fatiga.
14. Movimientos oculares sacádicos.
15. Células espumosas en el examen de la médula ósea

Las 15 manifestaciones clínicas son identificadas a través del historial clínico de los pacientes, derivado de la consulta y/o análisis de gabinete realizado de forma rutinaria en el abordaje de los pacientes.

Criterios de exclusión

Niños con talla baja asociada a causas de enfermedades específicas: Nefropatías, deficiencia de hormona del crecimiento, talla baja familiar, cromosomopatías, enfermedades cardiológicas, Errores innatos del metabolismo de pequeñas moléculas, etc.

Criterios de eliminación

Pacientes que tengan los datos a evaluar de manera incompleta, no deseen participar en el protocolo o no se encuentren datos completos en el expediente clínico.

Tipo de muestreo

Tipo de muestreo no probabilístico, a conveniencia ya que se trata de una enfermedad de baja prevalencia.

Descripción operacional de las variables

Variables	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición operacional
Edad	Cuantitativa (Numérica)	Discreta	Días, meses, años	Razón
Sexo	Cualitativa (Categórica)	Nominal	Genero: 1: Masculino 2: Femenino	2 grupos Dicotómica
Determinación Enzimática	Cualitativa (Categórica)	Nominal	1: Sí 2: No	2 grupos Dicotómica
Determinación de la talla	Cuantitativa (Numérica)	Ordinal	1.- Baja 2.- Normal	Más de 2 grupos Politómica
Manifestaciones agregadas	Cualitativa (Categórica)	Nominal	1.-Sí 2.- No	2 grupos Dicotómica
Manifestaciones agregadas	Cualitativa (Categórica)	Nominal	1.- Hepatoesplenomegalia 2.-Pérdida de la audición. 3.-SAHOS. 4.-Retraso del lenguaje. 5.-Infecciones respiratorias de repetición. 6.-Macrocefalia. 7.-Fascies tosca.	5 grupos Politómica

Técnicas y procedimientos a empleados

Se realizó un cuestionario que contiene las distintas manifestaciones comunes de MPS y EG, además de talla baja (Anexo 1). Los pacientes con talla baja y considerados con mayor probabilidad de MPS y EG, de acuerdo con la aplicación del cuestionario, previa firma de consentimiento, asentimiento informado y aviso de privacidad (Anexos 2,3 y 4), se realizó una prueba confirmatoria con 1 mL de sangre de muestra periférica obtenida mediante venopunción y se colocó en un papel filtro (tarjeta Guthrie), se dejó secar la sangre por dos horas a temperatura ambiente y posteriormente se metió en una bolsa plástica para su posterior procesamiento.

En estas muestras se determinó la actividad de las enzimas alfa 1 Iduronidasa y de β -glucosidasa ácida, para el diagnóstico de MPS y EG, respectivamente, mediante un ensayo bioquímico para demostrar la deficiencia de la actividad enzimática (ensayo fluorométrico); dicho ensayo consiste en recortar los círculos de sangre del papel filtro y disolver en los viales prefabricados para determinación enzimática con 3 ml de metanol y 1.8 ml de solución de taurocolato de sodio de 96g/L.

Una vez disuelta la mezcla, se introduce al vórtex y calentarlo a 50° centígrados aproximadamente, hasta que se logre una mezcla homogénea, después se coloca 0.3 ml de acarbosa y 15.9 mL de buffer y se pone dentro del vortex, posteriormente se incuban las muestras y se procesan en un espectrómetro de masas para su análisis, la muestras que tengan una baja reacción química enzimática serán captadas como positivas para enfermedad y se procede a hacer análisis molecular.

Los casos que resultaron positivos ameritaron de una confirmación con análisis molecular en búsqueda de mutaciones, mediante técnica de análisis de fusión de alta resolución.

Al contar con los resultados, se realizará un análisis de pruebas diagnósticas para evaluar el desempeño del cuestionario que contiene las distintas manifestaciones comunes a los pacientes con MPS y EG.

Por otro lado, el hospital cuenta con pacientes ya con diagnóstico establecido de MPS y EG, en los cuales se realizaron dichas pruebas como parte del protocolo diagnóstico, por lo que se realizó una búsqueda exhaustiva en el expediente electrónico y anexarlos en nuestra base de datos.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos obtenidos se codificaron en una base de datos digital y analizaron en el programa estadístico SPSS versión 23 IBM, debido a que es una muestra pequeña, se describen los datos con mediana y rango intercuartílico, para variables cualitativas se describió en forma de frecuencias y porcentajes, se realizó representaciones gráficas con gráficos de barras y pastel.

Aspectos éticos:

La investigación se desarrolló conforme a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial desde junio de 1964, como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, así como las directrices propuestas por la OMS, vigentes al momento del estudio.

Además, se tomaron en consideración los lineamientos de la Ley General de Salud y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el proyecto se clasifica como un estudio con riesgo mínimo, por lo que amerita carta de consentimiento informado. Además, se tomó en consideración la Ley de Protección

de Datos Personales vigente en nuestro país, privilegiando la confidencialidad de los sujetos de estudio.

Consideraciones de bioseguridad

La toma de muestras sanguíneas se realizó mediante venopunción periférica por médicos expertos.

El material punzocortante se desechó en contenedores rojos asignados para este tipo de residuos, las jeringas, torundas, guantes y otro material que haya tenido contacto con sangre, se desechó en bolsas rojas, específicas para este tipo de residuos.

El personal médico y personal de laboratorio utilizó guantes y bata de laboratorio como equipo de protección personal. El manejo y disposición de RPBIs se realizó de acuerdo con lo indicado por la NOM 087 ECOL SSA1 2022.

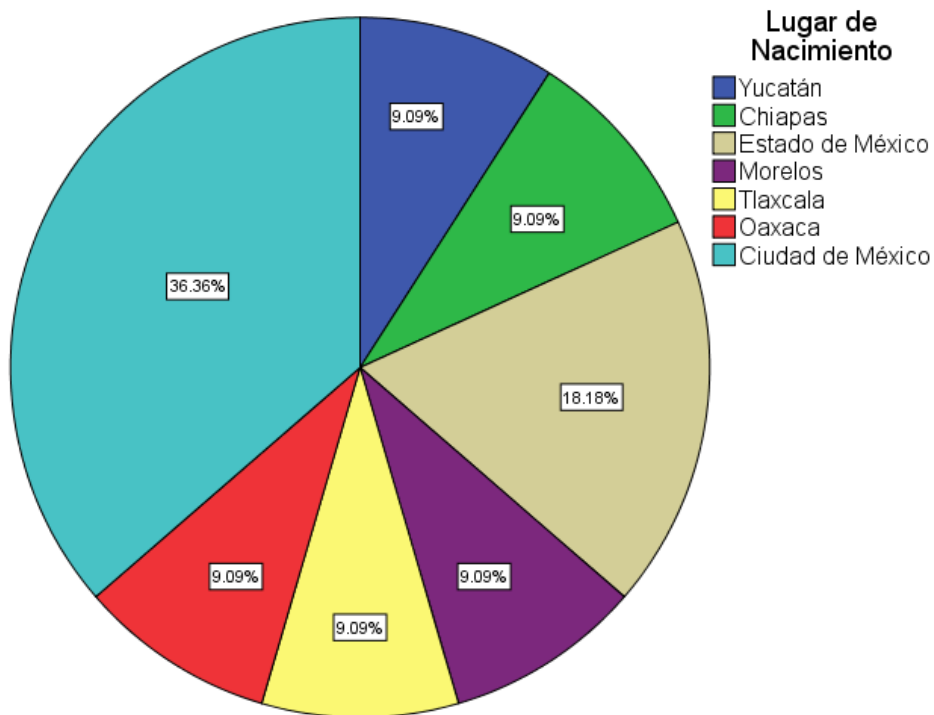
Las muestras fueron analizadas siguiendo las normas actuales de buenas prácticas de laboratorio, y se desecharán antes de 1 año de resguardo.

Todos los desechos fueron depositados en bolsas rojas o recipientes hermético rígido en caso de punzocortantes y desechado a través de la empresa que colecta los RPBIs en el ISSSTE. Se consideró un estudio con riesgo mínimo.

RESULTADOS

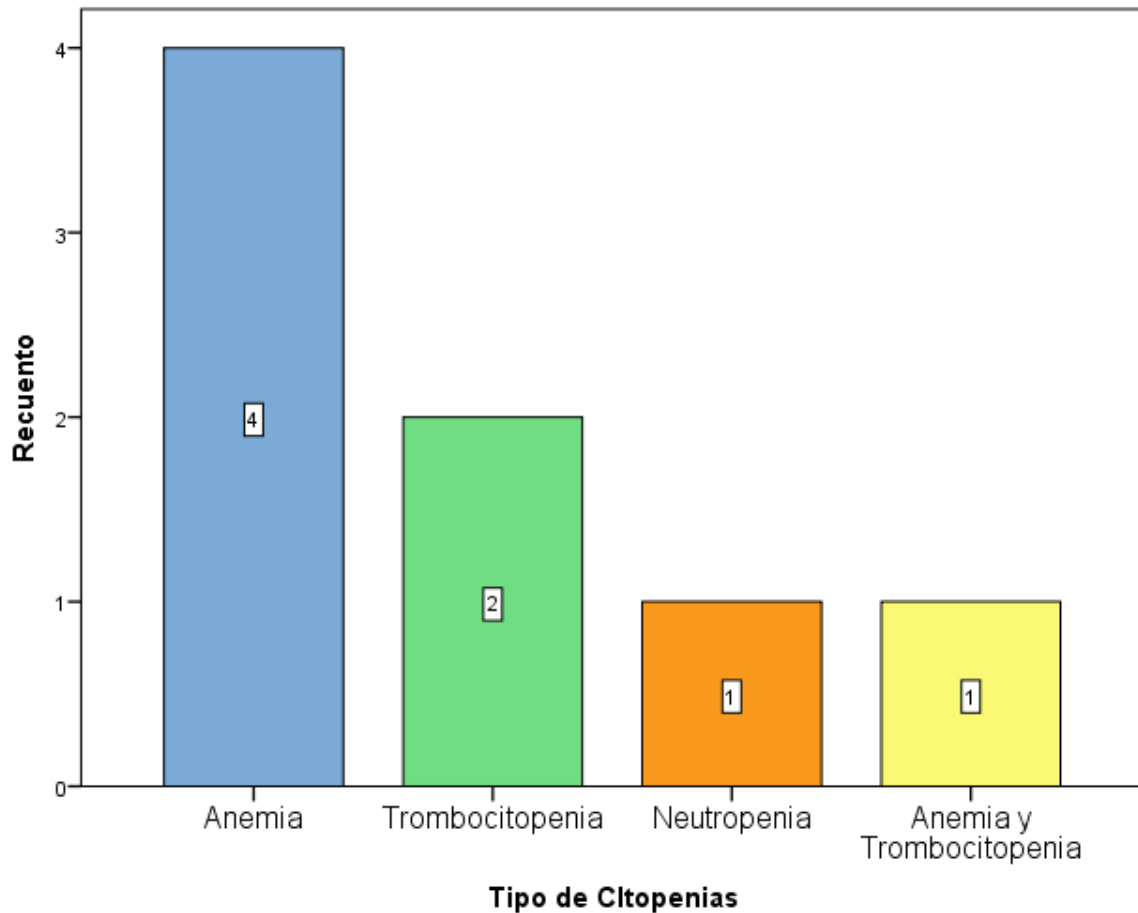
Se incluyeron en total 11 pacientes, edad de 2 años (2 meses-4 años), 7 hombres (63%) y 4 mujeres (34%), peso de 8.5 (4.3-13.9) kg, talla 80 (52-94) cm, la mayoría nació en la Ciudad de México (Gráfica 1).

Gráfica 1. Lugar de nacimiento de pacientes con talla baja con sospecha de diagnóstico de MPS 1 y Enfermedad de Gaucher



Los signos que más prevalecieron fueron: la hepatoesplenomegalia y citopenias, ambos encontrados en 8 pacientes (72%) (Gráfica 2)

Gráfica 2. Tipo de Citopenias encontradas en pacientes con talla baja con sospecha de diagnóstico de MPS 1 y Enfermedad de Gaucher



Del resto de los signos y síntomas presentes en nuestro grupo de estudio, se observó: 3 pacientes con disostosis (27%), 3 con presencia de sangrado, 2 con hipoacusia (18%), uno con grado leve y otro moderada, 2 con facies tosca, 2 con hernias, 2 con antecedente de infecciones recurrentes, 1 paciente con SAHOS (9%), 1 con valvulopatías, no se observó en ninguno de los pacientes la presencia de: xifosis, cataratas y dolor óseo.

En todos los pacientes se realizó determinación enzimática, 4 fueron positivos, 2 con MPS tipo 1 y dos niños con enfermedad de Gaucher, cabe destacar que todos los pacientes positivos, cumplieron por lo menos con 3 criterios clínicos de las variables establecidas. Del grupo de los pacientes con MPS tipo 1, el diagnóstico de sospecha fue clínico en forma inicial, posteriormente se realizó por medio de

determinación enzimática y posteriormente molecular. Las manifestaciones clínicas predominantes fueron: Facies tosca y valvulopatía, la mutación encontrada fue C.299_299 +1 DEL INS AT /P.R100 NFS*32/ C.1598C>G P.R 533R en ambos pacientes.

En los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, se observó lo siguiente:

Paciente 1: Inicio de los síntomas a los 2 años, con pérdida de peso, aumento de perímetro abdominal secundario a hepatoesplenomegalia, infecciones recurrentes y epistaxis continuas, diagnosticándose en forma definitiva la enfermedad a los 7 años, e iniciando tratamiento sustitutivo en esta institución, con mejoría notable.

Paciente 2: inició de los síntomas desde los 6 meses, con aumento de perímetro abdominal secundario a hepatoesplenomegalia, con predominio de esplenomegalia, epistaxis recurrente, sangrado de tubo digestivo y citopenias persistentes, sin sospecha de la enfermedad, siendo valorado por múltiples especialistas. Ingresó a nuestro hospital con síndrome anémico grave asociado a epistaxis, documentándose talla baja, hepatoesplenomegalia (Figura 1), trombocitopenia, anemia, disostosis (Figura 2) e hipoacusia moderada.

Figura 1. Radiografía toracoabdominal inicial de paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, donde se observa gran hepatoesplenomegalia.



Figura 2. Radiografía de huesos largos de paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher, donde se observa adelgazamiento de la cortical y fémur en matraz de Erlenmeyer.



Se sospecha de Enfermedad de Gaucher, posteriormente se realiza la determinación enzimática de la enzima beta-glucosidasa acida con 0.78 nmol/mL blood/hr. (1.69-22.6), resultando positiva para enfermedad de Gaucher, sin embargo, por las complicaciones asociadas a la enfermedad y a la hepatopatía crónica, el paciente fallece antes de ofrecer posibilidad de tratamiento enzimático sustitutivo.

DISCUSIÓN

El abordaje diagnóstico de enfermedades raras es un reto, es poco frecuente que se piense de primera intención en ellas, por lo que pueden pasar desapercibidas en la mayoría de los casos, y en los diferentes grupos médicos. La finalidad de nuestro estudio es realizar una lista de signos y síntomas clave para facilitar el diagnóstico de MPS1 y EG.

Se observó que la presencia de Enfermedad de Gaucher en nuestros pacientes, se realiza con la presencia de por lo menos 3 signos y síntomas propuestos aunado a la talla baja, destaca que uno de los dos pacientes en los que se determinó la presencia de la enfermedad, tuvieron antecedente de sangrados, hepatomegalia, esplenomegalia e infecciones recurrentes, se ha observado que la hepatopatía en estos pacientes puede variar, desde solo aumento del tamaño hepático, hasta cirrosis hepática con sus complicaciones derivadas de la misma ¹⁶. Se describe que la hepatomegalia es menor que la esplenomegalia ¹⁷⁻²⁰, sin embargo, en una cohorte de 103 pacientes pediátricos en el Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel ²¹, se menciona que existe hepatomegalia en el 100% de la población, con lesiones focales hiperecoicas en el 1%, a diferencia de la población adulta con una variabilidad de 77 a 95% de presencia de hepatomegalia, con diversidad importante de manifestaciones clínicas: desde asintomáticos, asociado a hipertensión portal en un 12%, fibrosis pericelular en un 88%, fibrosis septal en un 24% y cirrosis en un 12%. ¹⁸⁻²².

En un estudio estadounidense de 2006, con un total de 136 pacientes con diagnóstico de EG del servicio de Hemato-Oncología, el retraso del diagnóstico de la EG fue de 3 a 4 años desde la aparición de síntomas ²³, donde se observó que en el 86% tuvo cita subsecuente en la consulta y en dos terceras partes se reportó manejo sintomático, en el 47% se retrasó el diagnóstico por considerar otra patología (leucemia, linfoma y mieloma múltiple). En otra serie de 406 casos, solo un 20% de los médicos hemato-oncólogos, consideraron EG como diagnóstico

probable y en un último estudio de 14 pacientes, hubo un retraso en el diagnóstico de hasta 10 años, encontrando en ellos la mutación en el gen GBA N370s/n370S, asociado a fenotipo leve; en nuestra serie, encontramos que el periodo más largo para el diagnóstico en un paciente fue de 5 años.

El diagnóstico de MPS 1 es todavía más desafiante, ya que las manifestaciones tempranas son inespecíficas: hernia umbilical o inguinal, infecciones recurrentes de las vías superiores antes del año de edad, rasgos faciales toscos, así como la displasia esquelética progresiva; se manifiestan después del primer año de vida, tanto el crecimiento lineal disminuye a partir de los tres años de edad, y la discapacidad intelectual es progresiva, falleciendo los pacientes en los primeros 10 años de vida ²⁴. Ambos pacientes con MPSI son hermanos, en el mayor se observó fascies tosca a la edad de 1 año 5 meses en una revisión pediátrica de primer contacto, al cumplir 1 año 6 meses, se realizó determinación de GAG's en sangre y orina, resultando negativo, por lo que se perdió seguimiento, sin embargo, por la progresión de los signos y síntomas típicos de la enfermedad, predominando falanges cortas y chatas (en bala), reforzamiento del periostio en diáfisis, ensanchamiento de metáfisis, se realiza hasta los 3 años 11 meses una segunda determinación enzimática, resultando positiva para la enfermedad. Posteriormente se somete a trasplante de medula ósea a los 5 años 8 meses, falleciendo por complicaciones asociadas a infección nosocomial. En el hermano menor solo se observó fascies tosca leve y valvulopatía al nacimiento, sin otras manifestaciones asociadas.

Se ha descrito en la literatura, que las anomalías esqueléticas son las más prevalentes en el primer año de vida, además realizar la búsqueda intencionada de los cambios a nivel óseo, llamado disostosis ósea, es muy importante en todos los pacientes, sobre todo en aquellos con presencia de mano en garra, perímetro cefálico aumentado, cuello corto, hipoplasia del proceso odontoides, xifosis toracolumbar, arcos costales en forma de remo, silla turca en forma de J, cuerpos vertebrales planos, genu valgo, coxa valga, displasia de cadera, etc. ²⁵⁻²⁷.

Cabe mencionar, que nuestro estudio se llevó a cabo durante la emergencia sanitaria por el virus Sars-Cov2, por lo que el muestreo fue complejo de recabar. Hacemos hincapié que aún no contamos con una muestra suficiente para realizar pruebas estadísticas significativas para valorar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del conjunto de signos y síntomas clave propuestos en la metodología estadística inicial, para dar valor como prueba diagnóstica; por lo tanto es necesario ampliar la muestra para realizar dichas pruebas, sin embargo, lo valioso hasta este momento de la primer cohorte del análisis realizado, fue que observamos, que si se cumplen por lo menos 3 variables clave propuestas en el objetivo principal asociadas a talla baja, existe alta probabilidad de que se presente la EG o MPS1 en los pacientes en los cuales se estableció la asociación. Se reitera que continuaremos con el estudio a largo plazo, para realizar cohortes anuales.

CONCLUSIÓN

Los niños con talla baja más la presencia de 3 o más signos y síntomas clave como son: hepatoesplenomegalia, hipoacusia, SAHOS, infecciones respiratorias recurrentes, fascies tosca, hernia, xifosis, disostosis, valvulopatía, catarata, citopenias, sangrado y dolor óseo para diagnóstico de MPS 1 y EG, pueden favorecer el diagnóstico temprano de la enfermedad. Siendo los más frecuentes encontrados en nuestro estudio: la hernia umbilical, fascies tosca, hepatoesplenomegalia, sangrados en el 50% de los pacientes, valvulopatía, SAHOS e hipoacusia en el 25% restantes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Winchester Bryan. Classification of Lysosomal Storage Disease. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide, first edition. Edited by Atul Mehta and Bryan Winchester. 2012. Pag 37-46.
- 2.- Hopwood John. Genetics of Lysosomal Storage Disorders and Counselling. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide, first edition. Edited by Atul Mehta and Bryan Winchester. 2012. Pag 29-36.
- 3.- Wraith Edmond J. Beck Michael. Clinical aspects and clinical diagnosis. Lysosomal Storage Disorders: A Practical Guide, first edition. Edited by Atul Mehta and Bryan Winchester. 2012. Pag 13-19
- 4.- Cox T, Lachmann R, Hollak C, et al. Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. Lancet 2000; 355: 1481–1485.
- 5.- Hruska KS, LaMarca ME, Scott CR, Sidransky E. Gaucher disease: mutations and polymorphism spectrum in the glucocerebrosidase gene (GBA). Hum Mutat 2008; 29: 567–583.
- 6.- Fairley C, Zimran A, Phillips M, et al. Phenotypic heterogeneity of N370S homozygotes with type I Gaucher disease: an analysis of 798 patients from the ICGG Gaucher Registry. J Inherit Metab Dis 2008; 31(6): 738–744.
- 7.- Zimran A, Elstein D. Lipid storage diseases. In: Lichtman MA, et al. (eds.), Williams Hematology (8th edition). New York: McGraw-Hill, 2010; pp. 1065–1071.
- 8.- Wraith JE. The mucopolysaccharidoses: a clinical review and guide to management. Arch Dis Child 1995;72:263–7.
- 9.- Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab 2013;110:42–53.
- 10.- Cross EM, Hare DJ. Behavioural phenotypes of the mucopolysaccharide disorders: a systematic literature review of cognitive, motor, social, linguistic and behavioural presentation in the MPS disorders. J Inherit Metab Dis 2013;36:189–200.

- 11.- Kuptanon C, Pangkanon S. Review of mucopolysaccharidosis diseases at the Queen Sirikit National Institute of Child Health in the past 15 years. *J Med Assoc Thai* 2014;97:S142–146.
- 12.- Vairo F, Federhen A, Baldo G, et al. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. *Appl Clin Genet* 2015;8:245–55.
- 13.- Aguirre-Rodríguez FJ, 2014, Jameson E, 2016.
- 14.- Sedán A. 2013.
- 15.- Aguirre-Rodríguez FJ, 2014.
- 16.- Adar T, Ilan Y, Elstein D, Zimran A. Liver involvement in Gaucher disease- Review and clinical approach. *Blood Cells Mol Dis.* 2018 Feb;68:66-73. Doi: 10.1016/j.bcmd.2016.10.001.
- 17.- A. Zimran, D. Elstein, Lipid storage diseases, in: M.A. Lichtman, T. Kipps, U. Seligsohn, K. Kaushansky, J.T. Prchal (Eds.), *Williams Hematology*, 8th ed. McGraw-Hill, New York 2010, pp. 1065–1071.
- 18.- S.P. James, F.W. Stromeyer, C. Chang, J.A. Barranger, Liver abnormalities in patients with Gaucher's disease, *Gastroenterology* 80 (1) (1981 Jan) 126–133.
- 19.- E. Beutler, Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier, *Blood* 98 (9) (2001 Nov 1) 2597–2602.
- 20.- P.B. Deegan, T.M. Cox, Imiglucerase in the treatment of Gaucher disease: a history and perspective, *Drug Des. Devel. Ther.* 6 (2012) 81–106.
- 21.- M. Patlas, I. Hadas-Halpern, A. Abrahamov, D. Elstein, A. Zimran, Spectrum of abdominal sonographic findings in 103 pediatric patients with Gaucher disease, *Eur. Radiol.* 12 (2) (2002 Feb) 397–400.
- 22.- A. Zimran, A. Kay, T. Gelbart, P. Garver, D. Thurston, A. Saven, et al., Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients, *Medicine* 71 (6) (1992 Nov) 337–353.
- 23.- Pramod K. Mistry, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of Diagnostic Delays in type 1 Gaucher disease: A unique opportunity among hematologist/oncologist for early diagnosis and intervention. *Blood* (2006) 108 (11): 3308. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V108.11.3308.3308>

- 24.- Clarke LA. Mucopolysaccharidosis type I. Gene Reviews, University of Seattle; 1993-2020. 2002 Oct 31. PMID 20301341. Bookshelf ID: NBK1162.
- 25.- Schimdt H, Ullrich K, von Lengerke HJ, et al. Radiological findings in patients with mucopolysaccharidoses I H/S (Hurler- Scheie syndrome). *Pediatr Radiol*. 1987;17:409-14.
- 26.- Chen SJ, Li YW, Wang TR, Hsu JC. Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37:178-84.
- 27.- Cimaz R, La Torre F. Mucopolysaccharidoses. *Curr Rheumatol Rep* (2014) 16:389. DOI 10.1007/s11926-013-0389-0.

ANEXOS

Anexo 1

LISTA CHECK-LIST (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS) DE CRITERIOS DE PARTICIPACIÓN EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN “ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS ACUMULATIVOS”

Estimado investigador: Por favor llene esta lista de cotejo, indicando cuales características presenta su paciente. Cualquier duda adicional podrá ser resuelta por su monitor de investigación asignado.

Fecha de inclusión _____

Nombre del Paciente _____ No. Expediente _____

Edad _____ Sexo _____ Talla _____ Peso _____ Lugar de Nacimiento _____

Fecha nacimiento _____ Origen étnico: Maya (), Otomí (), Tarahumara (), Mazahua (), Ñañú (), Otro _____

Dirección y teléfono para contacto de paciente _____

Médico Tratante _____ Servicio médico de atención _____

Institución de Salud _____

Dirección y teléfono para contacto del médico _____

Talla baja	Estatura menor al percentil 3 ó retardo en el crecimiento por debajo de 2 desviaciones estándar del promedio.	<input type="checkbox"/>
Hepato-esplenomegalia	A la exploración física, aumento de tamaño del hígado por debajo del reborde costal y línea medio clavicular, de 3.5 cm en neonatos, ó 2.0 cm en niños. Adicionalmente puede haber esplenomegalia, considerada como aumento del bazo de más de 2.0 cm por debajo del reborde costal izquierdo.	<input type="checkbox"/>
Hipoacusia	Alteración en la estructura o función del sistema auditivo, que afecta la capacidad para oír.	<input type="checkbox"/>

<p>Grado de Hipoacusia</p>	<p>LEVE (21-40dB) problemas de audición a la voz baja o cuando hay ruido MODERADA (41-70dB) mala audición que afecta la adquisición del lenguaje SEVERA (71-90dB) requiere apoyo para desarrollo del lenguaje PROFUNDA (>90dB) comprensión auditiva nula, solo lee los labios</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>SAHOS</p>	<p>Score >3 Presencia de ronquido Pausa respiratoria (Evidenciada por el familiar) Somnolencia diurna (Dormido en actividades cotidianas) Enuresis (Micción involuntaria urinaria nocturna)</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE</p>	<p>A menos infecciones respiratorias graves* en un año, 3 o más infecciones respiratorias bacterianas en localizaciones distintas en un año o Infecciones que requieren el uso de antibióticos durante 2 meses en un año.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>FASCIES TOSCA</p>	<p>Fascies con párpados y labios tumefactos, nariz corta con base deprimida y orificios dirigidos hacia adelante.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>HERNIA</p>	<p>Protrusión del contenido de la cavidad abdominal por un punto débil del anillo umbilical y/o inguinal.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>XIFOSIS</p>	<p>Curvatura de la columna que produce un arqueamiento o redondeo de la espalda “postura jorobada ó agachada”.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>DISOSTOSIS</p>	<p>Mala conformación, deformidad o imperfección de los huesos del cuerpo</p>	<input type="checkbox"/>
<p>VALVULOPATÍA</p>	<p>Disfunción de una ó más válvulas del corazón, evidenciada mediante ecocardiografía</p>	<input type="checkbox"/>
<p>CATARATA</p>	<p>Enfermedad corneal que afecta su transparencia y que le da una apariencia blanca o nublada.</p>	<input type="checkbox"/>
<p>CITOPENIAS</p>	<p>Anemia (Disminución de masa eritrocitaria y de la concentración de hemoglobina dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad)</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

	Trombocitopenia (Recuento < 150 000 plaquetas/mm ³) Neutropenia (Disminución del número absoluto de neutrófilos segmentados y de cayado, <1500/μl)	<input type="checkbox"/>
SANGRADO	Pérdida de volumen intravascular debido a solución de continuidad ó alteración de la homeostasis intravascular, con manifestaciones clínicas variables de acuerdo al grado de pérdida de volumen.	<input type="checkbox"/>
DOLOR ÓSEO	Fenómeno vasoclusivo isquémico causante de dolor intenso y agudo en el hueso, principalmente en pelvis y extremidades inferiores.	<input type="checkbox"/>

Anexo 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS ACUMULATIVOS

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no, deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor(a): _____

se invita a participar a su familiar o paciente (en caso de que el paciente sea menor de edad y/o no pueda aceptar, un familiar o responsable legal puede firmar este documento) en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE, cuyo objetivo es evaluar qué tan útil es un cuestionario, que

contiene datos como talla baja y otras características que el médico puede ver, para identificar enfermedades raras que ocurren cuando una enzima del cuerpo falla, esta disminuida o ausente (las cuales se llaman Mucopolisacaridosis y Enfermedad de Gaucher).

BENEFICIOS: Evaluar la capacidad del cuestionario ya comentado para identificar estas enfermedades y poder dar un tratamiento oportuno. Además, podrá conocer si su familiar cuenta con esta enfermedad o no.

RIESGOS: Su participación conlleva un riesgo mínimo que incluye otorgar una muestra de sangre por parte de su familiar. Esto puede causar dolor o hematomas en el momento de la toma de sangre.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MÉDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: En caso de que su familiar resulte ser un caso confirmado con esta enfermedad, se registrará dentro del grupo de pacientes casos, y podrá seguir su evaluación y tratamiento en la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo y Enfermedades Raras, dentro del servicio de Medicina Interna Pediátrica. Aunque el tratamiento ha estado disponible para la derechohabencia del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE desde hace mucho tiempo, la disponibilidad específica para su paciente no se puede garantizar por el solo hecho de participar en este protocolo.

PARTICIPACIÓN: Su participación es VOLUNTARIA.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que plantea el proyecto están basados en guías internacionales de buena práctica clínica. Por el momento no hay otros procedimientos alternativos suficientemente validados.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales (los de su paciente) y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Usted y/o su paciente podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE (representante legal y/o paciente).

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido (para que mi paciente sea incluido) en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o Representante legal _____

Domicilio. _____

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma: _____

Parentesco: _____ Domicilio. _____

(2) Nombre y firma: _____

Parentesco: _____ Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA:

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Ericka Vargas Quevedo

Nombre y firma _____

Teléfono de contacto: 5200-5003

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

Anexo 3

CARTA DE ASENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS ACUMULATIVOS

Lugar y fecha.

Por favor toma todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunta al investigador sobre cualquier duda que tengas, para decidir si participas o no en el presente estudio de investigación.

Se invita a participar como paciente en el estudio con el título arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, cuyo objetivo es evaluar qué tan útil es un cuestionario, que contiene datos como talla baja (estatura pequeña) y otras características que el médico puede ver, para identificar enfermedades raras que ocurren cuando una enzima del cuerpo falla, está disminuida o ausente (las cuales se llaman Mucopolisacaridosis y Enfermedad de Gaucher).

BENEFICIOS: En caso de que tengas una de estas dos enfermedades, te vamos a dar el control médico que necesitas, este doctor se encargará siempre de ver cómo te sientes y explicarte tu enfermedad y los cuidados que vas a tener, además haremos trámites para poder incluirte en el Programa de Enfermedades Huérfanas Lisosomales para solicitar el tratamiento para la enfermedad.

RIESGOS: Tu participación conlleva en que tomemos una muestra de sangre de tu brazo o mano con una jeringa, esto puede causar dolor o moretones en el momento de la toma de sangre, pero desaparecerá después de unos días.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MÉDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: En caso de resultado sea positivo para una de estas enfermedades, te vamos a incluir a un grupo de pacientes en la Clínica de Errores Innatos del Metabolismo y Enfermedades Raras, dentro del servicio de Medicina Interna Pediátrica. Aunque el tratamiento está disponible para los pacientes del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE desde hace mucho tiempo, la disponibilidad específica para ti, no se puede garantizar por el solo hecho de participar en este protocolo.

PARTICIPACIÓN: Tu participación es VOLUNTARIA, esto quiere decir que nadie te va a regañar o castigar si no quieres.

INFORMACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS ALTERNATIVOS O TRATAMIENTOS EXISTENTES: Los procedimientos diagnósticos y terapéuticos

que plantea el proyecto están basados en guías internacionales de buena práctica clínica. Por el momento no hay otros procedimientos alternativos suficientemente validados.

MANEJO DE LA INFORMACIÓN.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley: licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger tus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Esto quiere decir que tu nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras de sangre obtenidas no contendrán ninguna información tuya y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de saber que eres tú. Los códigos que identifican tu muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar tu identidad.

Tus papás podrán tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE: Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, dándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido. Si No

Nombre y firma del Representante legal.

Domicilio.

TESTIGOS:

_____	_____
(1) Nombre y firma	(2) Nombre y firma
Parentesco: _____	Parentesco: _____
Domicilio. _____	Domicilio. _____

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA:

Le he explicado al paciente _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Dra. Ericka Vargas Quevedo _____
Teléfono de contacto: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre 52 00 50 03, ext. 50112

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante.

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: ENFERMEDAD DE GAUCHER Y MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO 1: CAPACIDAD DIAGNÓSTICA BASADA EN COMPONENTES FENOTÍPICOS ACUMULATIVOS

Número de registro: 632.2020

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se le dará a sus datos personales (a los de su paciente) cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: : **Dra. Ericka Vargas Quevedo**

Domicilio: : Servicio de Medicina Interna Pediátrica, CMN "20 de Noviembre, ISSSTE. Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, CDMX

Teléfono: 52005003

Correo-e: ericka_enfa@yahoo.com.mx

Su información personal será utilizada con la finalidad de informarle cualquier eventualidad en relación a los estudios realizados para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: teléfono de contacto: _____, estos datos son considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En

el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán su nombre (o el de su paciente) no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán almacenada y solo disponible al investigador titular quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad.

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a él/ la investigador (a) responsable, o con la Presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN “20 de Noviembre”, Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52005003

DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma del sujeto de investigación o paciente/representante legal:

Fecha: _____