



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

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

**CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL CON TERAPIA
DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

LIARD ITXUE BOCANEGRA JIMÉNEZ

DRA. MÓNICA IRAD NORMÉNDEZ MARTÍNEZ

LNCA. EVELIA APOLINAR JIMÉNEZ



**HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD**

B A J Í O

LEÓN, GUANAJUATO, ABRIL DE 2023



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.

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, doctores, profesionales y compañeros que contribuyeron a mi formación, en especial a aquellos que participaron directamente en la realización de este trabajo.

A la doctora Mónica Norméndez por su orientación y confianza al permitirme conocer a sus pacientes y aprender de ellos, así como del ejemplo de la calidad de trato personal y profesional para con ellos.

Al doctor Luis Zepeda por la oportunidad para realizar parte del estudio con sus pacientes y su disponibilidad para apoyarme en lo que necesitara.

A la licenciada Evelia Apolinar, por sus enseñanzas, su paciencia y dedicación a mi trabajo. También por contagiarme del entusiasmo con el que realiza todos sus proyectos e incentivarme a continuar.

Este trabajo representa la culminación de una de las etapas mas importantes de mi formación profesional, que no hubiera sido posible sin el apoyo de las personas mas importantes en mi vida. Gracias a mi esposo, mi pilar durante estos tres años en momentos de incertidumbre y duda, mi apoyo emocional, siempre presente. A mi niño, mi mayor motivación, que a pesar de ser muy pequeño comprendió y toleró mi ausencia junto a su papá hasta el fin de mi residencia. A mis papás que han estado conmigo desde el inicio de mi carrera, celebrando triunfos, sufriendo derrotas y soportando desvelos, aunque no estuvieran físicamente a mi lado, siempre con su apoyo incondicional. Finalmente, a mis hermanos que pese a la distancia y ocupaciones estuvieron pendientes de mi carrera y mis logros.

Muchas gracias a todos.

CONTENIDO

Dedicatorias y agradecimientos	2
Contenido	3
Investigadores	5
1. Resumen	6
2. Marco teórico	7
Enfermedades de depósito lisosomal	7
Mucopolisacaridosis	7
MPS I (Síndrome de Hurler, Hurler Scheie y Scheie)	9
MPS II (Síndrome de Hunter)	10
MPS IV (Síndrome de Morquio)	11
MPS VI (Síndrome de Maroteaux- Lamy)	12
Esfingolipidosis	15
Enfermedad de Gaucher	15
Enfermedad de Fabry	16
Calidad de vida	17
3. Marco metodológico	19
Pregunta de investigación	19
Objetivo	19
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Materiales y métodos	19
Diseño del estudio	19
Población de estudio	19
Criterios de selección	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	19
Variables	20
Descripción	21
Análisis estadístico	22
Aspectos éticos	22
4. Resultados	23
Características demográficas y sociales	23
Diagnóstico y progresión de enfermedad	24
Mucopolisacaridosis tipo I (Sx Hurler)	24
Mucopolisacaridosis tipo II (Sx Hunter)	24
Mucopolisacaridosis tipo IV A (Morquio-A)	25
Mucopolisacaridosis tipo VI (Maroteaux-Lamy)	26
Enfermedad de Gaucher Tipo III	26
Calidad de vida	28
Función física	28
Rol físico	30
Rol emocional	31
Función social	32
Vitalidad	33
Salud mental	33
Dolor	34
Salud general	35
5. Discusión	37
6. Conclusiones	41
7. Referencias bibliográficas	43
8. Anexos	46
Anexo 1. Cuestionario SF-36	46
Anexo 2. Faces Pain Scale	50
Anexo 3. Non-communicating Children's Pain Checklist- Revised (NCCPC-R)	50
Anexo 4. Carta de consentimiento informado y asentimiento informado	51

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características principales de las mucopolisacaridosis.....	14
Tabla 2. Características principales de la enfermedad de Gaucher y Fabry.....	18
Tabla 3. Cuadro de operacionalización de variables.....	20
Tabla 4. Características sociales y demográficas de los pacientes por patología.....	23
Tabla 5. Distribución de las complicaciones por sistema en cada patología.....	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución porcentual de la calidad de vida.....	28
Figura 2. Distribución porcentual de la función física global.....	29
Figura 3. Grado de afección en la función física de acuerdo a cada patología.....	29
Figura 4. Distribución porcentual del rol físico global.....	30
Figura 5. Grado de afección en el rol físico de acuerdo a cada patología.....	30
Figura 6. Distribución porcentual del rol emocional global.....	31
Figura 7. Grado de afección en el rol emocional de acuerdo a cada patología.....	31
Figura 8. Distribución porcentual de la función social global.....	32
Figura 9. Grado de afección en la función social de acuerdo a cada patología.....	32
Figura 10. Distribución porcentual de la vitalidad global.....	33
Figura 11. Distribución porcentual de la salud mental global.....	33
Figura 12. Grado de afección en la salud mental de acuerdo a cada patología.....	34
Figura 13. Grado de dolor en cada patología.....	35
Figura 14. Distribución porcentual de la salud general global.....	35
Figura 15. Grado de afección en la salud general de acuerdo a cada patología.....	36

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR

Dra. Mónica Irad Norméndez Martínez
Médico especialista en Genética
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Correo electrónico: minmmd@gmail.com

TESISTA

Dra. Liard Itxue Bocanegra Jiménez
Médico Residente de Pediatría
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Correo electrónico: litbo95@gmail.com

ASESOR METODOLÓGICO

LNCA. Evelia Apolinar Jiménez
Investigador Ciencias Médicas

Correo electrónico: eve.apolinar@gmail.com

ASESOR TEMÁTICO

Dr. Luis Manuel Zepeda Inclan
Médico especialista en Genética
Hospital de Especialidades Pediátrico de León

1. RESUMEN

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) comprenden un grupo de más de 50 padecimientos, los cuales se clasifican de acuerdo al sustrato acumulado en los lisosomas ^(1,2). Son patologías hereditarias poco comunes, todas son progresivas y multisistémicas. El inicio y forma de presentación es variable, dada por el órgano afectado y por el tipo de mutación ^(3,5).

Aunque las enfermedades lisosomales tienen una baja incidencia en la población, las repercusiones cuando son graves pueden ir desde una falla multisistémica hasta la muerte a temprana edad. Los tratamientos más utilizados anteriormente se dirigían a intentar mejorar las complicaciones específicas del paciente. Sin embargo, ninguno de estos tratamientos se dirigía a la causa, hasta la autorización el uso de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) que pretende disminuir la progresión de la enfermedad, e incluso revertir el daño si es posible. En la actualidad solamente existen ocho patologías que cuentan con TRE y una con Terapia de reducción de sustrato ^(3,4,22).

El pronóstico dependerá de la edad de diagnóstico y el tratamiento disponible. A pesar de que el diagnóstico de las EDL ha evolucionado, siendo posible detectar algunas patologías desde la etapa neonatal, la mayoría aún es de diagnóstico tardío por pasar inadvertidos en etapas tempranas. Esto influye de forma directa en el pronóstico de la enfermedad ^(1,2,4).

En general el pronóstico es sombrío por el daño multisistémico que pueden presentar, teniendo una supervivencia entre una y cinco décadas ^(3,4). Independiente del grado de deterioro clínico, también puede haber alteración en su calidad de vida, ya sea en el ámbito físico, emocional, social o de forma global ⁽⁴⁾.

Aunque han pasado más de 15 años desde que inició el uso de TRE, solamente se tiene información acerca del efecto del mismo en los diferentes órganos y la supervivencia de los pacientes de acuerdo a cada patología, pero siguen haciendo falta más estudios enfocados en la calidad de vida y en el desarrollo social. Estos aspectos, aunque considerados secundarios son de vital importancia para el paciente y los familiares, ya que pautará los cuidados y el estilo de vida que tendrán, por lo tanto, consideramos imperativo estudiar el efecto de la terapia de reemplazo enzimático en las enfermedades lisosomales y describir la calidad de vida que obtienen. en los pacientes del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y Hospital de Especialidades Pediátrico de León en donde está aprobada la TRE.

Con este estudio pretendemos generar mayor conocimiento acerca de los efectos sociales que experimentan los pacientes a causa de este tratamiento.

2. MARCO TEÓRICO

ENFERMEDADES DE DEPÓSITO LISOSOMAL

Las enfermedades de depósito lisosomal (EDL), se ocasionan por defectos en la función de enzimas, receptores o transportadores lisosomales, produciendo una incapacidad para degradar macromoléculas específicas, con una acumulación progresiva de sustratos en el interior del lisosoma ⁽¹⁾.

Comprenden un grupo de más de 50 padecimientos, los cuales se clasifican de acuerdo al sustrato acumulado incluyendo a las Esfingolipidosis (Enfermedad de Gaucher, Niemann Pick y Fabry), Gangliosidosis (Enfermedad de Tay-Sachs y Sandhoff), Mucopolisacaridosis (Enfermedad de Hurler y Hunter), Mucopolisacaridosis (Enfermedad de Leroy), Oligosacaridosis (Manosidosis) y las Lipofuscinosis ⁽²⁾.

Las EDL son patologías hereditarias poco comunes, con una incidencia mundial en conjunto de 1/1500-7000 nacidos vivos. Todas son progresivas y multisistémicas, afectando en distinto grado la calidad de vida; el inicio y forma de presentación es variable, siendo esta heterogeneidad explicada por las características del órgano afectado y por el tipo de mutación identificada ^(3,5).

La calidad de vida de acuerdo a la OMS se define como “la percepción que tiene una persona sobre su posición en la vida dentro de un contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones. Es un concepto de amplio alcance que está atravesando de forma compleja por la salud física de la persona, su estado fisiológico, el nivel de independencia, sus relaciones sociales y la relación que tiene con su entorno” (OMS 2002).

El pronóstico dependerá de la edad de diagnóstico y el tratamiento. En muchas de estas patologías el tratamiento va dirigido a las complicaciones que van presentando, sin tener efecto en la progresión de la enfermedad. Han surgido algunas opciones de tratamiento con uso limitado, como la terapia de reemplazo enzimático, la terapia de reducción de sustrato y trasplante de células hematopoyéticas. La TRE es la única forma de terapia dirigida a limitar la progresión de algunas complicaciones, teniendo impacto distinto en la progresión de la enfermedad de cada una y por lo tanto en la calidad de vida ^(3,4,22).

En la actualidad existen ocho EDL que pueden ser tratadas mediante terapia de reemplazo enzimático, entre ellas la Enfermedad de Gaucher, Fabry, Mucopolisacaridosis I, II, IV A, VI, VII y Enfermedad de Pompe.

Las mucopolisacaridosis, la Enfermedad de Fabry y la Enfermedad de Gaucher serán descritas para objetivo de este trabajo ^(4,14).

MUCOPOLISACARIDOSIS

Las **mucopolisacaridosis (MPS)** son patologías condicionadas por la alteración en el metabolismo de glucosaminoglicanos (GAGs). Estas son macromoléculas de amino-azúcares que tienen diversas funciones en el organismo entre las que se encuentran el soporte estructural, la regulación de la comunicación celular y la unión de factores de crecimiento en varios tejidos. En estas patologías hay una acumulación subsecuente de heparán sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y condroitín, predominando el tejido de acuerdo a cada tipo de GAG ⁽⁵⁾.

El heparán sulfato es producido principalmente en hígado, pulmón, piel y SNC; el dermatán sulfato se identifica en piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas y tendones; el queratán sulfato predomina en córnea y discos intervertebrales y el condroitín es el principal GAG acumulado en cartílago y tejido óseo. ^(5,11).

El tejido conectivo es el que produce más GAGs, lo que explica el predominio de las manifestaciones musculoesqueléticas; en menor cantidad se forman en el resto de las células como hepatocitos, células renales, córnea, mastocitos y en la pared vascular ⁽⁶⁾.

Existen varios tipos de MPS que se clasifican con base a sus características específicas de la siguiente manera:

- 1) Almacenamiento en tejidos blandos y enfermedad esquelética con o sin enfermedad cerebral (Tipo I, II, VII).
- 2) Enfermedad de tejidos blandos y esquelética sin enfermedad cerebral (Tipo VI).
- 3) Desórdenes esqueléticos sin enfermedad cerebral (Tipo IV).
- 4) Desórdenes del sistema nervioso central (SNC) (Tipo III) ^(5,6,11).

Aunque en conjunto las MPS tienen una prevalencia de 1:25,000 individuos, abarcan menos del 0.1% de todas las patologías genéticas. Esto varía de forma significativa al analizar la prevalencia por regiones, por ejemplo, en Asia predomina la MPS II, en Europa MPS I y III, en Estados Unidos no predomina un tipo determinado y en México no se cuenta con referencias estadísticas recientes para identificar una prevalencia ⁽⁵⁾.

Todas las mucopolisacaridosis tienen un patrón de herencia Autosómica Recesiva (AR) a excepción de la MPS II que es ligada al cromosoma X ^(5,7,11). Tienen una amplia variedad de manifestaciones, dependiendo de la mutación, la enzima deficiente y de la cantidad residual enzimática, que en conjunto producen la severidad del cuadro clínico. Presentan un dismorfismo característico en grado variable, siendo las más destacadas facies infiltrada, macrocefalia, macroglosia, crestas supraorbitarias prominentes, nariz ancha, puente nasal ancho, mejillas grandes y redondeadas, labios gruesos, micrognatia, estatura baja y tórax corto ^(5,7,8,9).

En esta enfermedad también existen afecciones características que son específicas de órganos y sistemas, de entre las cuales las más significativas son las del sistema respiratorio, cardíaco, óseo, sistema nervioso, problemas oftalmológicos, otorrinolaringológicos y dentales ^(5,10).

En el sistema respiratorio lo característico son las frecuentes infecciones de vía aérea superior, apnea obstructiva de sueño y enfermedad pulmonar tanto restrictiva como obstructiva ^(5,10). En el sistema cardíaco insuficiencia cardíaca, generada principalmente por valvulopatías, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. También se asocia a hipertensión pulmonar por hipoxemia crónica y la propia enfermedad pulmonar ^(5,6,10). Se presentan múltiples alteraciones en el sistema óseo y tejidos blandos, la más representativa de las MPS en general es la disostosis múltiple. Otras alteraciones frecuentes son macrocefalia, cuerpos vertebrales displásicos con subluxación vertebral y cifoescoliosis que pueden comprometer la médula espinal a cualquier nivel, rigidez y degeneración articular con dolor (inflamación, anomalías de cartílago y hueso), lo que genera inmovilidad incluso más por dolor que por rigidez ^(5,6,7,10,12).

Aunque puede haber pacientes con MPS con un desarrollo neurológico prácticamente normal, cuando se presentan alteración neurológica, se asocia a un grave deterioro de la calidad de vida, siendo las afecciones más comunes la cefalea, hidrocefalia causada por engrosamiento meníngeo, convulsiones, alteraciones visuales y del comportamiento; pudiendo llegar en casos severos hasta el retraso global del neurodesarrollo ^(5,13).

El pronóstico para pacientes con MPS es sombrío por el daño multisistémico que pueden presentar, el cual varía de acuerdo al tipo de MPS y los sistemas afectados; la supervivencia puede ir desde la 1ra -hasta la 5ta década de vida ^(5,11,13) .

He aquí la importancia del diagnóstico y clasificación de la patología, siendo necesario determinar la presencia de GAGs en orina, la actividad enzimática en sangre seca, fibroblastos o en leucocitos y finalmente la confirmación diagnóstica con estudio molecular. Para de esta forma determinar el tratamiento que se puede ofrecer ^(1,5).

El tratamiento en todas las MPS va dirigido a las comorbilidades, sin embargo, existe tratamiento específico con TRE para algunas de ellas (MPS I, II, IV y VI); teniendo impacto distinto en la progresión de la enfermedad, excepto en el daño a SNC, y por lo tanto en la calidad de vida ^(1,14).

De forma general se ha descrito que el peor pronóstico se obtiene al haber afección del SNC, tanto por la evolución propia de la patología como por la ineffectividad de la terapia de reemplazo enzimático ⁽¹³⁾.

La evolución y las características clínicas de las MPS que cuentan con TRE se describen a continuación.

● MPS I (SÍNDROME DE HURLER, HURLER SCHEIE Y SCHEIE)

La MPS I es una patología de herencia autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen *IDUA*, localizado en el cromosoma 4p16.3, ocasionando deficiencia en la enzima alfa L-iduronidasa (IDUA), la cuál es requerida para la degradación de heparán y dermatán sulfato por lo que son los GAG's acumulados en este tipo de MPS ^(5,9).

De acuerdo a la severidad se ha clasificado en 3 tipos, MPS IH o síndrome de Hurler, MPS IH/S o síndrome de Hurler- Scheie y MPS IS o síndrome de Scheie, considerándose los últimos dos como variantes atenuadas⁽⁵⁾.

El **síndrome de Hurler** es el fenotipo mas severo, presentando manifestaciones a edades tempranas, durante el primer año de vida. De forma característica inician con retraso en desarrollo psicomotor e infecciones de vías aéreas recurrentes durante los 2 primeros años de vida, asociado a otros signos como macrocefalia, deformidades esqueléticas, giba dorsal, hernia umbilical o inguinal antes de desarrollar los rasgos faciales característicos (facies infiltrada, macroglosia, puente nasal ancho, tercio medio facial aplanado).^(9,10,33).

La velocidad de crecimiento disminuye hacia los 2 a 3 años de vida, de forma universal desarrollan rigidez articular y contracturas con limitación para movimiento y dolor; las manos en garra y el síndrome de túnel carpiano son manifestaciones típicas de la enfermedad. Suelen lograr deambulación y habla en promedio a los 2 años de vida con declive posterior. En algunos casos el deterioro se exagera por hidrocefalia e hipertensión intracraneal ^(5,33). Otro factor que afecta el neurodesarrollo es la disminución de agudeza visual y auditiva, asociada a depósitos de GAG en el estroma corneal y otitis crónicas secundaria a obstrucción y mala ventilación, los cuales son rasgos característicos de esta patología ^(33,35). Tanto la pérdida de agudeza visual, como hipoacusia puede asociarse a daño primario del SNC ^(9,33).

Las cardiopatías suelen manifestarse a los 5 años de vida, hay predominio para infiltrado en válvulas cardiacas, desarrollando insuficiencia valvular. Otras alteraciones encontradas son miocardiopatía, fibroelastosis endocárdica con evolución a falla cardiaca en pacientes sin tratamiento ^(33, 10).

La esperanza de vida es corta sin tratamiento, con promedio de muerte a los 5 años de edad y casi la totalidad de los pacientes fallece antes de los 10 años de vida ⁽⁵⁾.

El **síndrome de Hurler Scheie** se considera de severidad intermedia, pero es menos frecuente que MPS IH, diagnosticada entre los 2 y 6 años de vida ^(9,10). Las manifestaciones son similares al síndrome de Hurler, solamente sin afección del SNC. Presenta síntomas graves, pero la progresión es más lenta y la esperanza de vida incrementa ⁽⁵⁾.

Los rasgos faciales son menos pronunciados; la rigidez articular, las infecciones de vías aéreas recurrentes y la hernia umbilical son las primeras manifestaciones y las más frecuentes. De forma característica presentan acortamiento del tendón de Aquiles con deambulación en puntas, espondilolistesis y cifoescoliosis ^(9,36).

No presentan retraso en el desarrollo psicomotor y generalmente tienen intelecto normal, ya que no suele haber afección del SNC, sin embargo es frecuente el infiltrado meníngeo con compresión del canal medular, parestesias y debilidad ^(9,33,36).

Estos pacientes fallecen alrededor de la segunda y la tercera década de la vida, con promedio a los 20 años de edad. Las principales causas de mortalidad son falla cardíaca secundaria a insuficiencia de válvula mitral y/o aórtica y falla respiratoria ^(5,9,36).

El **síndrome de Scheie** es el fenotipo menos severo, diagnosticándose en la adolescencia o incluso en la adultez ^(5,9). Presentan rasgos faciales levemente afectados, con mayor compromiso en rigidez articular, síndrome de túnel carpiano y opacidad corneal ^(9,34). También hay infiltrado a válvulas cardíacas, progresando lentamente a insuficiencia, hasta requerir recambio valvular ⁽³⁴⁾.

La esperanza de vida puede ser normal o disminuir hasta la tercera o cuarta década de vida, sin embargo la vida funcional se ve afectada en la mayoría de los pacientes. La disminución de agudeza visual, la falta de movilidad y el dolor suelen ser incapacitantes, por lo que no puede considerarse un fenotipo leve ^(5,9,34).

● MPS II (SÍNDROME DE HUNTER)

La MPS II es una patología causada por mutaciones en el gen *IDS*, el cual se encuentra localizado en la región cromosómica (locus) Xq28 y por tanto posee herencia ligada al cromosoma X ^(1,5,6,8,11). Las mutaciones en el gen *IDS* provocan una deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), lo que genera degradación incompleta de heparán y dermatán sulfato, con su acumulación subsecuente ^(6,11). La severidad de la enfermedad depende de la cantidad de enzima residual ⁽¹⁾.

Tiene un espectro clínico amplio, se categoriza en dos tipos de acuerdo a la severidad. La MPS II A o variante severa se caracteriza por iniciar en los primeros meses de vida con deterioro cognitivo progresivo, comportamiento hiperactivo-agresivo y que generalmente presentan una supervivencia alrededor de la segunda década de vida. La MPS II B o variante atenuada se caracteriza por iniciar entre 3 a 4 años de edad con desarrollo neurológico normal y supervivencia hasta la sexta o séptima década aún sin tratamiento ⁽⁷⁾.

En muchos casos el diagnóstico se retrasa por las manifestaciones variables e inespecíficas. La apariencia de un recién nacido con MPS II es normal, desarrollan los rasgos faciales característicos entre los 18 meses a 4 años en las variantes severas y hasta los 6 años en variantes atenuadas. Se ha identificado la presencia de hernia umbilical, hepato-esplenomegalia, otitis media de repetición y síndrome de túnel carpiano como signos tempranos, incluso antes de presentar facies infiltradas ^(7,37). Algunos casos presentan lesiones cutáneas color marfil con pápulas perladas en la

parte superior de la espalda, en la cara lateral de brazos y muslos que son patognomónicas de MPS II ⁽⁷⁾.

Durante los primeros 5 años la velocidad de crecimiento es superior a la población general, disminuyendo a partir de esta edad, terminando con talla baja en la mayoría de los pacientes. Todos se asocian a macrocefalia, independientemente del compromiso neurológico ^(7,11).

El daño a SNC es el rasgo mas significativo de la MPS IIA. En la etapa neonatal no se encuentran alteraciones, logrando los primeros hitos del desarrollo. El primer indicador de infiltrado a SNC es el retraso global del neurodesarrollo, siendo predictores de mal pronóstico para el desarrollo cognitivo, los trastornos del sueño, la hiperactividad, alteraciones del comportamiento y falta de control de esfínteres ^(11,38). En los casos donde se ve comprometido el neurodesarrollo, se ha observado una regresión o deterioro hacia los 6 a 8 años de edad ⁽³⁸⁾.

Aunque las variantes atenuadas tienen un desarrollo neurológico y cognitivo prácticamente normal, los trastornos del comportamiento, la hidrocefalia comunicante, cefalea y estenosis del canal espinal (en especial la región cervical), pueden estar presentes ⁽⁷⁾.

La rigidez articular es otro de los signos tempranos, con afección de articulaciones interfalángicas de forma universal, causando mano en garra. Esta es una de las deformidades clave para la sospecha diagnóstica. Tanto la disostosis múltiple, como la compresión de cuerpos vertebrales son frecuentes pero no son específicas de la MPS II ⁽³⁷⁾.

De las manifestaciones que condicionan mayor discapacidad, además del daño a sistema nervioso central son la disminución de agudeza visual y la sordera neurosensorial y conductiva. A diferencia de la MPS I, la opacidad corneal no es frecuente. Las características oftalmológicas que suelen estar presentes en el diagnóstico incluyen, el glaucoma, la neuropatía óptica con papiledema, atrofia y la degeneración de retina, causando disminución de campo visual, mala visión periférica y ceguera nocturna ^(7,37,38).

Dentro del resto de sistemas afectados, los más importantes son el respiratorio y el cardiovascular. Existe obstrucción de vías aéreas superiores por hipertrofia de adenoides, amigdalina, macroglosia y el infiltrado de tejidos blandos de orofaringe y tráquea, lo que condiciona mal aclaramiento de secreciones e infecciones de repetición. La progresión de esta obstrucción es inevitable y suele provocar apnea del sueño y necesitar apoyo ventilatorio con presión positiva, terminando en algunas ocasiones con traqueostomía ⁽³⁷⁾.

Las cardiopatías son una causa importante de morbilidad y mortalidad, se ha reportado signos o síntomas cardiovasculares alrededor de 82% de los pacientes, de los cuales 62% tienen alteración valvular. Las válvulas afectadas en orden de frecuencia son mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar. El deterioro de funciones neuronales, en conjunto con progresión de la función pulmonar y cardiaca indican la fase terminal de la enfermedad ⁽⁷⁾.

● MPS IV (SÍNDROME DE MORQUIO)

La MPS IV, también conocida como síndrome de Morquio, consiste en dos patologías con características clínicas similares, de herencia autosómica recesiva, pero con distinta mutación. El síndrome de Morquio A (MPS IV A) es resultado de la mutación en el gen *GALNS*, localizado en el cromosoma 16q24.3, que codifica la galactosamina-6-sulfatasa. El síndrome de Morquio B (MPS IV B) se da por la mutación del *GLB1*, localizado en el cromosoma 3p22.3, encargado de la síntesis de beta-galactosidasa ^(1,5,39). La deficiencia de estas enzimas termina en la acumulación de queratán y condroitín sulfato que predominan en tejido oseo, cartilaginoso y en los discos intervertebrales ^(5,39).

En la MPS IV predominan las manifestaciones musculoesqueléticas. Típicamente son pacientes con talla baja, manifestada desde el primer año de vida, asociado a cuello y tronco acortados, pectus carinatum, cifoescoliosis, geno valgo y laxitud articular que condicionan dolor y marcha anormal ^(39,40).

La hiperlaxitud articular y la desviación cubital de la articulación de la muñeca son características distintivas de la MPS IVA, siendo poco común en otras EDL. La debilidad es progresiva y la capacidad funcional de la mano se ve limitada para actividades cotidianas que requieran pinza fina (como escribir o comer con cubiertos). La afección de extremidades inferiores es universal y progresiva. Al inicio de la enfermedad existe displasia acetabular, que condiciona aplanamiento y fragmentación de las epífisis femorales, con subluxación progresiva de la cadera, mala alineación y posteriormente desarrollo de rodillas y tobillos en valgo, lo que provoca dolor, disminución de resistencia a las actividades y dificultad para la marcha ⁽³⁹⁾.

La disostosis múltiple se presenta a edades tempranas y la displasia espondiloepifisaria suele ser severa, con aplanamiento importante de las vértebras ⁽³⁹⁾.

Es frecuente la compresión medular debida a displasia espondiloepifisaria, displasia odontoidea, laxitud ligamentosa e hipertrofia cartilaginosa, que provoca inestabilidad y listesis, así como al propio depósito de GAGs en espacio extradural. La región cervical es la más afectada, inicialmente presentan fatiga que progresa a debilidad de extremidades superiores e inferiores, condicionando incapacidad para deambulación entre la segunda y tercera década de la vida ^(40,41). Los casos de compresión aguda o sección medular se dan en pacientes con inestabilidad atlantoaxial no tratada, causada por caídas menores o extensión del cuello ⁽³⁹⁾.

El desarrollo neurológico es normal en la mayoría de los pacientes, predominando problemas de comportamiento, atención, ansiedad, depresión. Si bien los hallazgos musculoesqueléticos son distintivos, el compromiso de otros sistemas condicionan morbilidad importante. El compromiso respiratorio suele ser restrictivo por las malformaciones esqueléticas y el desplazamiento del diafragma, también se han descrito obstrucción de vías aéreas y trastornos del sueño. Algunos pacientes pueden presentar hipertrofia ventricular, dilatación de la raíz aórtica y compromiso valvular grave, con insuficiencia tricuspídea hasta en el 35%; también pueden presentar hepatoesplenomegalia, opacidades corneales, astigmatismo, catarata, glaucoma e hipoacusia, aunque en menor intensidad y frecuencia en la MPS I y II ^(39,40,41).

Ambos tipos de la MPS IV tienen formas graves o atenuadas, dependiendo de la actividad enzimática residual, sin embargo ni la clínica, ni los hallazgos bioquímicos pueden diferenciar las dos formas ^(5,39). Algunas características pueden identificarse desde el nacimiento, como la frente prominente, pectus carinatum o la cifosis, aunque la mayoría de las formas graves suelen aparecer entre 1 y 3 años de edad. La forma lentamente progresiva puede ser evidente hasta el final de la niñez o de la adolescencia ⁽³⁹⁾.

En las formas graves el crecimiento es mínimo después de los 6 u 8 años de edad y la muerte suele ser entre la tercera o cuarta década de la vida, la principal causa es insuficiencia cardiorrespiratoria. Los pacientes con presentación atenuada pueden sobrevivir hasta la séptima década de la vida ⁽³⁹⁾.

● MPS VI (SÍNDROME DE MARTEAUX-LAMY)

La mucopolisacaridosis VI es una patología de herencia autosómica recesiva, causada por mutación en el gen *ARSB*, localizado en el cromosoma 5q14.1, que codifica la enzima arilsulfatasa B (N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa), requerida para degradación de dermatán y

en menor proporción condroitín sulfato. Estos GAGs son acumulados en tejido óseo y tejidos blandos ^(5,43).

Se describe una clasificación de la enfermedad en progresión rápida (con síntomas severos) y progresión lenta (con síntomas atenuados), sin embargo también se ha tomado en cuenta un estadio intermedio ⁽⁴²⁾. La principal diferencia entre la de rápida y lenta progresión, es que en la primera se presentan síntomas severos en varios sistemas simultáneamente, mientras que en la segunda, los síntomas significativos ocurren en pocos sistemas a la vez ^(42,43).

Se han asociado los niveles de GAGs en orina elevado con enfermedad de rápida progresión. Inician entre el año y los tres años de edad con rasgos físicos característicos. El crecimiento se ralentiza después del año de edad, con cese completo entre los 3 o 4 años, alcanzando talla máxima de 120 cm. Los rasgos faciales son macrocefalia, prominencia frontal, puente nasal deprimido, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en erupción dental, dientes pequeños e hirsutismo. Otras manifestaciones físicas frecuentes son pectus carinatum, cifosis, giba dorsal, escoliosis, rigidez articular, hepatomegalia, hernia umbilical e inguinal ⁽⁴²⁾.

Aunque las deformidades musculoesqueléticas no son responsables directas de la mortalidad de estos pacientes, son las causantes de mayor discapacidad. Presentan rigidez articular con mano en garra y síndrome de túnel carpiano con limitación para movimientos finos de manos; desarrollan disostosis múltiple, la rigidez y dolor de cadera suele ser tan importante que requiere prótesis o manejo quirúrgico. La compresión medular es frecuente por engrosamiento de meninges cervicales, ligamentos y estenosis de foramen magno, causando hidrocefalia obstructiva. La compresión medular asociada a las alteraciones articulares condicionan deterioro de movilidad alrededor de los 10 años de edad ^(42,43,44).

Los pacientes con MPS VI tiene desarrollo cognitivo normal, sin embargo presentan hipoacusia neurosensorial, conductiva y disminución de agudeza visual, tanto por depósitos corneales de GAGs como daño del nervio óptico e hipertensión intracraneal. Ambas alteraciones pueden comprometer el aprendizaje, sin haber afección del SNC ^(43,44).

El daño a nivel respiratorio y cardiovascular son una de las causas de mayor morbilidad y mortalidad. El infiltrado de GAGs a nivel de vías aéreas, condiciona obstrucción progresiva y a su vez infecciones de repetición, otitis media, otitis serosa crónica y apnea obstructiva de sueño, requiriendo en ocasiones traqueostomía como en otros tipos de MPS. También puede haber disminución de la función pulmonar por restricción debido a deformidades del tórax ^(42,43). Suelen desarrollar insuficiencia o estenosis valvular y evolucionar a falla cardíaca, requiriendo recambio valvular en la presentación severa. Sin terapia la muerte ocurre entre la segunda a la tercera década de vida, secundaria a insuficiencia respiratoria y cardíaca ^(5,42).

En la enfermedad de lenta progresión el diagnóstico suele ser mas tardío, después de los 5 años o incluso hasta la 2da o 3era década de vida. Sin embargo la mayoría terminará desarrollando las mismas manifestaciones graves en algún momento de la vida ⁽⁴³⁾.

Las características principales de las MPS se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características principales de las mucopolisacaridosis. (4-12).

PATOLOGÍA		ENZIMA	GAG	HERENCIA	CUADRO CLÍNICO	MORTALIDAD
MPS I	Sx Hurler (IH)	Alfa- L- iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	Autosómico recesivo	Micrognatia, facies infiltrada, macroglosia, trastorno cognitivo, degeneración de retina, opacidad corneal, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia.	1° década de vida.
	Sx Hurler-Scheie (IH/S)					2°-3° década de vida.
	Sx Scheie (IS)					3°-4° década de vida.
MPS II	Sx Hunter (IIA)	Iduronato- 2- sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	Ligado a X recesivo	Micrognatia, facies infiltrada macroglosia, trastorno cognitivo, degeneración de retina, miocardiopatía, hepatoesplenomegalia.	2° década de vida.
	Sx Hunter (IIB)					6°-7° década de vida.
MPS III	Sx Sanfilippo (A)	N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa	Heparán sulfato	Autosómico recesivo	Retardo del neurodesarrollo, deterioro cognitivo progresivo, hiperactividad, espasticidad, disfunción motora.	2°-3° década de vida.
	Sx Sanfilippo (B)	Alfa -N- acetilglucosaminidasa				
	Sx Sanfilippo (C)	Alfa- glucosaminido N- acetiltransferasa				
	Sx Sanfilippo (D)	N- acetilglucosamina 6-sulfatasa				
MPS IV	Sx Morquio tipo A	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán y condroitín sulfato	Autosómico recesivo	Displasia esquelética, disfunción motora, hiperlaxitud articular, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo	3°-4° década de vida.
	Sx Morquio tipo B	Beta-galactosidasa	Queratán sulfato			
MPS VI	Sx de Maroteaux-Lamy	N- acetilgalactosamina 4- Sulfatasa	Dermatán sulfato	Autosómico recesivo	Displasia esquelética, disfunción motora, cifosis, defecto cardíaco, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo.	Severa 2°-3° década de vida, leve 4°-5° década de vida.
MPS VII	Sx Sly	Beta - glucuronidasa	Dermatán y heparán sulfato	Autosómico recesivo	Hidrops fetal, hepatomegalia, displasia esquelética, opacidad corneal, retardo del desarrollo psicomotor.	Meses (hidrops fetal) hasta 5° década de vida (leves).
MPS IX	Sx Natowicz	Hialuronidasa	Ácido hialurónico	Autosómico recesivo	Masas de tejido blando periarticular, cambios faciales, úvula bifida, paladar hendido, talla baja, erosiones acetabulares.	

Clasificación de las mucopolisacaridosis, tipo de herencia, enzima afectada y glucosaminoglicanos acumulado, asociado a principales características clínicas. MPS= Mucopolisacaridosis, Sx= Síndrome, GAG= Glucosaminoglicanos

ESFINGOLIPIDOSIS

Las **esfingolipidosis** son enfermedades raras que involucran el metabolismo y almacenamiento lisosomal anormal de esfingolípidos, con su acúmulo principalmente en las células del sistema mononuclear fagocítico. Estos tienen funciones estructurales de membrana, actúan en la señalización celular y como segundos mensajeros en transducción de señal. Entre ellos se encuentran la ceramida, esfingosina, esfingomiélin, cerebrósidos, gangliósidos, globósidos, entre otros ⁽¹⁾.

● ENFERMEDAD DE GAUCHER

La enfermedad de Gaucher es la más común de las esfingolipidosis. Hay deficiencia de la enzima β -glucocerebrosidasa (GBA), condicionando acúmulo de glucosilceramidas en macrófagos y monocitos, afectando principalmente médula ósea, bazo e hígado ⁽¹⁵⁾.

La enfermedad de Gaucher es una patología genética de herencia autosómica recesiva, dada por la mutación del gen *GBA1* en el cromosoma 1q22 ⁽¹⁶⁾. Si bien tiene una incidencia global baja 1/40000 – 60000 nacidos vivos, se ve un notable predominio en la población judía asquenazi, donde la incidencia incrementa hasta 1/800 nacidos ⁽¹⁷⁾.

Clínicamente se clasifican en 3 grupos, determinados por la afección neurológica y la edad de presentación; tipo 1 o no neuronopático, tipo 2 neuronopático de inicio temprano y tipo 3 neuronopático subaguda o juvenil. No obstante, en la actualidad se reconoce no hay diferencias tan claras entre los grupos, pudiendo variar de acuerdo al estadio de la enfermedad ⁽¹⁸⁾.

De forma general presentan hepatoesplenomegalia, citopenias, alteraciones óseas y alteración en el neurodesarrollo, con ciertas características de acuerdo al grupo ⁽¹⁵⁾.

La enfermedad de Gaucher tipo 1 o no neuronopática posee un fenotipo variable que, aunque puede ser diagnosticada a cualquier edad, generalmente, este se realiza entre los 10 a 20 años de edad. La principal afección es a nivel osteomuscular cursando con osteopenia o incluso infartos óseos y necrosis avascular, lo cual ocasiona osteoartritis, fracturas y dolor crónico, lo que tiene alto impacto en el pronóstico funcional de los pacientes ^(17,19). Otras manifestaciones frecuentes son fatiga, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y anemia. Es menos común el compromiso ocular, sin embargo, puede haber daño a vítreo y retina por depósitos de glucoceramida y por vasculitis; mientras que el daño pulmonar y renal son raros en este tipo ⁽¹⁷⁾. Finalmente, si bien no hay compromiso en el neurodesarrollo, si se ha evidenciado un incremento en el riesgo de presentar enfermedad de Parkinson de 4 a 20 veces más que en población sana. ⁽²⁰⁾.

La enfermedad de Gaucher tipo 2 o neuronopática inicia con síntomas antes de los 2 años de edad, presentando un desarrollo psicomotor limitado, con cuadro progresivo, rápido y con alta probabilidad de muerte entre los 2 a 4 años de edad ^(17,21). La tríada sugestiva son rigidez del cuello y tronco, trastornos de la deglución y parálisis oculomotora con estrabismo fijo bilateral. Otras manifestaciones asociadas son trismo, apnea asociada a espasmos laríngeos y epilepsia refractaria a tratamiento. A diferencia de los otros tipos de enfermedad de Gaucher, en este fenotipo no hay afección ósea y las lesiones pulmonares son frecuentes tanto por broncoaspiración, como por infiltración intersticial de células de Gaucher, ocasionando hasta el 50 % de las causas de mortalidad ^(15,17). En la enfermedad de Gaucher tipo 3 o neuronopática subaguda, puede haber manifestaciones antes de los 2 años, pero con curso clínico lento y supervivencia entre la 3ra y 4ta década de vida. Este fenotipo puede presentar las mismas manifestaciones del tipo 1, además de la afección a SNC. El daño neurológico es muy variable, pudiendo ser la manifestación inicial o

presentarse años después del inicio del cuadro clínico; entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran cambios en el comportamiento, ataxia, espasticidad, epilepsia, demencia, y oftalmoplejia. ^(15,17,19).

Las complicaciones en esta patología suelen ser incapacitantes, con impacto a nivel funcional y social, pudiendo disminuir la progresión con terapia específica, por lo que es imperativo identificar la patología antes de que las secuelas sean permanentes, sin contar los pacientes con manifestaciones graves y mortalidad temprana. Ante la sospecha, es necesario realizar el diagnóstico determinando la actividad enzimática de β -Glucocerebrosidasa en leucocitos totales, mononucleares o fibroblastos cultivados, así como la secuenciación de genes para determinar la mutación específica ^(15,17, 21).

La enfermedad de Gaucher es una de las EDL que cuentan con terapia de reemplazo enzimático (ERT), en ocasiones asociada a terapia de reducción de sustrato ^(15,22). Se utiliza imiglucerasa, velaglucerasa o taliglucerasa ^(22,23). Se han visto beneficios de la ERT, mejorando el recuento plaquetario en caso de que no se asocie a esplenomegalia, disminución de infiltración a médula ósea y de osteopenia, logrando limitar las crisis óseas y mejorar el dolor óseo. Sin embargo, no tiene efectos a nivel neurológico, ni en la rápida progresión, por lo que no está indicada en el tipo 2 ^(22,23,24).

● ENFERMEDAD DE FABRY

La **enfermedad de Fabry** también forma parte las esfingolipidosis, donde hay mutación en el gen *GLA*, que codifica la α -galactosidasa A (α -GAL), cuya deficiencia enzimática culmina en la acumulación de glucoesfingolípidos, principalmente globotriaosilceramida (Gb3) ^(25,26).

Esta enfermedad se encuentra entre las patologías de herencia ligada al cromosoma X, con expresión clínica de predominio en varones y un pequeño porcentaje de manifestaciones en mujeres (1 %), sin embargo, se desconocen las estadísticas reales debido a la expresividad variable y poco específica de la patología ⁽²⁷⁾. La estimación de la incidencia va de 1 en 40000 a 60000 varones nacidos vivos en la expresión clásica de la enfermedad, aunque probablemente esté infra diagnosticada, ya que el diagnóstico puede retrasarse hasta la vida adulta o pasar desapercibida ^(25,27).

La correlación entre genotipo y fenotipo es compleja debido a que la misma mutación puede tener diferentes expresiones. La acumulación de Gb3 en el endotelio vascular predomina en tejido renal, cardiovascular y sistema nervioso central dando las principales manifestaciones de la enfermedad ^(26,28).

Clásicamente se presenta en varones, de inicio en la infancia, alrededor de 3 a 10 años de edad, con acroparestesias, dolor, sensación urente e intolerancia al calor de manos y pies, telangiectasias y angioqueratomas. Progresiva a la tercera o cuarta década de la vida hacia alteración cardiovascular, con hipertrofia ventricular, fibrosis del miocardio, insuficiencia de válvula mitral o arritmias; y a falla renal crónica con proteinuria y acidosis tubular renal, siendo la lesión renal la principal causa de mortalidad ^(25,27,28).

Si no hay algún familiar con el diagnóstico, es raro hacerlo en pediatría por las manifestaciones iniciales sutiles. Se requiere la determinación de la actividad enzimática de α -GAL la cual debe ser menor al 15 %, con niveles altos de Liso-Gb3 (globotriaosilfosfingosina) en sangre y orina como predictores altos de enfermedad, así como la confirmación de la mutación genética ⁽²⁵⁾.

En la actualidad también existe terapia de reemplazo enzimático para la enfermedad de Fabry, con el uso de α -GAL humana recombinante (Algasidasa alfa o beta). Se han reportado disminución de varias manifestaciones clínicas, como dolor, hipertrofia cardíaca, mejoría de función renal y de la calidad de vida, aunque no hay evidencia de disminución de mortalidad ⁽²⁹⁾. Las principales características de la enfermedad de Fabry y Gaucher se resumen en la Tabla 2.

En forma general, el diagnóstico de las EDL ha evolucionado, siendo posible detectar algunas patologías desde la etapa neonatal. En el tamiz metabólico ampliado se llega a incluir la enfermedad de Fabry, Gaucher, Niemann-Pick, Pompe, Sandhoff y Tay-Sachs. Sin embargo, la mayoría aún es de diagnóstico tardío por pasar inadvertidos en etapas tempranas ^(1,4).

CALIDAD DE VIDA

Para lograr conseguir una buena calidad de vida en pacientes con estas enfermedades es de vital importancia el diagnóstico temprano y la clasificación de las patologías, para determinar las posibilidades terapéuticas y limitar la progresión del daño. El pronóstico es sombrío por el daño multisistémico que pueden presentar y varía de acuerdo al tipo de EDL y sistemas afectados, con supervivencia desde la 1era hasta la 5ta década de vida ^(2,4).

Jiahao H. et al. realizaron un estudio transversal de pacientes con enfermedad de Fabry, Gaucher, Pompe y Mucopolisacaridosis para descripción del impacto de estas enfermedades en el aspecto económico y en la calidad de vida, utilizando el EuroQol- Visual Analogue Scale para su valoración. De forma general se describen problemas en cuanto al dolor, malestar, ansiedad y depresión en distintos grados de acuerdo a la patología ⁽³⁰⁾.

Por otro lado, Hendriksz et al. realizan una revisión bibliográfica de salud relacionada a calidad de vida en pacientes con MPS, donde se reportaban el uso de distintas escalas de evaluación, como CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), SF-36 (Short Form 36), PedsQL (Pediatrics Quality of Life), TAPQOL (Preschool Children's Quality of Life), entre otras. Los resultados concuerdan con el impacto de la enfermedad en dolor, fatiga, disminución de motilidad que condicionan mayor dependencia de los cuidadores, mientras que de forma particular presentan mayor deterioro a nivel pulmonar ⁽³¹⁾. Finalmente, Nilton R. et al. describieron las alteraciones en sueño, dolor y depresión como principales factores en disminución de calidad de vida en la enfermedad de Fabry ⁽³²⁾.

Tabla 2. Características principales de la enfermedad de Gaucher y Fabry (4,15,17,19,21,22,25,26,27,28).

PATOLOGÍA	ENZIMA	MACRO-MOLÉCULA	HERENCIA/ GEN/ CROMOSOMA	TIPOS	CUADRO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO	PRONÓSTICO
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucocerebrósidos (esfingolípidos)	AR/ <i>GBA1</i> q22. Predomina en Judíos ashkenazi	I. No neuronopático (97%)	Osteomuscular, osteopenia, esclerosis, infartos, necrosis avascular, dolor crónico, fatiga 50%, hepatoesplenomegalia 60-90%, trombocitopenia 60-90%, anemia 20-50%.	Determinación de la actividad enzimática en leucocitos de sangre periférica o en cultivo de fibroblastos. Estudio molecular. Diagnóstico citomorfológico de médula ósea, ganglios o hígado (macrófagos cargados con glucocerebrósidos)	Bueno
				II. Neuronopático agudo (1%)	Triada clásica: Opistótonos (rigidez de cuello y tronco), signos bulbares (trastornos en deglución), parálisis oculomotora (estrabismo fijo bilateral), desarrollo psicomotor limitado, deterioro rápido y progresivo, afección pulmonar frecuente.		Malo. Mortalidad a 2-4 años de vida.
				III. Neuronopático subagudo o juvenil (7%).	Daño neurológico variable, ataxia, espasticidad, demencia, epilepsia, osteopenia, esclerosis, infartos, necrosis avascular, dolor crónico, fatiga, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia.		Reservado. Supervivencia a 3°-4° década de vida.
Enfermedad de Fabry	Alfa galactosidasa A	Globotriaosilceramida GL3 (esfingolípidos)	Ligado al X/ Xq22	Manifestaciones tempranas (<35 años) y tardías (>35 años).	Angioqueratomas, hipo o anhidrosis, acroparestesias, dolor, sensación urente, intolerancia a calor en extremidades, miocarditis, endocarditis, EVC, opacidad corneal, insuficiencia renal.	Determinación de la actividad enzimática en plasma, leucocitos u otros grupos celulares o en gotas de sangre seca en papel filtro. Estudio molecular.	4°.5° década de vida (falla renal principal causa de mortalidad)

Descripción de las características principales de enfermedad de Gaucher y de Fabry, incluyendo defecto genético y cromosómico, tipo de herencia, enzima afectada, macromolécula acumulada y manifestaciones mas significativas de cada una.

AR= Herencia autosómica recesiva, EVC= Enfermedad vascular cerebral.

3. MARCO METODOLÓGICO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la calidad de vida en pacientes con enfermedades lisosomales del HRAEB y HEPL tratados con terapia de reemplazo enzimático?

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la calidad de vida de pacientes con enfermedades de depósito lisosomal con terapia de reemplazo enzimático.

Objetivos específicos

- Describir los datos demográficos y el contexto social de los pacientes.
- Determinar las complicaciones presentes asociadas a cada patología.
- Determinar el nivel de dolor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Observacional, transversal, descriptivo.

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de enfermedades por depósito lisosomal que reciben tratamiento de reemplazo enzimático, atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y en el Hospital Pediátrico de Especialidades de León.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que cumplieron con las siguientes condiciones:

1. Ser pacientes con diagnóstico de enfermedades lisosomales tratados en el HRAEB o en el HEPL.
2. Tener diagnóstico de patologías que pueden ser tratadas con terapia de reemplazo enzimático.
3. Estar en tratamiento de reemplazo enzimático.
4. Llevar control continuo durante su tratamiento en el HRAEB o en el HEPL.

Criterios de exclusión

Los pacientes que fueron excluidos:

1. Tenían diagnóstico de enfermedades lisosomales, pero no recibían terapia de reemplazo enzimático.
2. Abandonaron el tratamiento antes o durante el estudio.
3. Cambiaron de centro hospitalario.

Variables

Tabla 3. Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo cronológico transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo cronológico de vida cumplido del sujeto al momento de la valoración.
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	Condición orgánica masculina o femenina	Condición orgánica masculina o femenina
Lugar de residencia	Cualitativa	Nominal	NA	Lugar en que la persona vive.	Lugar en que la persona vive en el momento del estudio.
Tipo de vivienda	Cualitativa Categoría	Nominal Dicotómica	Rural Urbana	Zona donde se encuentra la vivienda.	Zona donde se encuentra la vivienda rural o urbana.
Servicios básicos de vivienda	Cualitativa	Nominal	Si No	La vivienda cuenta con servicio de luz, agua potable y drenaje.	La vivienda cuenta con servicios básicos o no cuenta con servicios básicos.
Hacinamiento	Cualitativa Categoría	Nominal	Si No	Condición donde el número de habitantes excede la capacidad de la vivienda.	Hay 3 o más personas por habitación o no.
Diagnóstico	Cualitativa Categoría	Nominal	NA	1. MPS I 2. MPS II 3. MPS IVA 4. MPS VI 5. Enfermedad de Gaucher 6. Enfermedad de Fabry	Enfermedad de depósito lisosomal
Tiempo del evolución desde el diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo que transcurre con el diagnóstico.	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el momento de la valoración.
Enzima aplicada	Cualitativa Categoría	Nominal	NA	Terapia enzimática específica por la patología.	Tipo de enzima que se encuentra recibiendo el paciente por deficiencia enzimática específica de la patología.
Tiempo de tratamiento con TRE	Cuantitativa	Continua	Años	Tiempo que transcurre con el tratamiento de TRE.	Tiempo que transcurre desde el inicio de TRE hasta el momento de la valoración.
Complicaciones	Cualitativa Categoría	Nominal	NA	1. Osteomusculares 2. Pulmonares 3. Cardíacas 4. Renales 5. Neurológico	Patologías desarrolladas desde el diagnóstico hasta el momento de la valoración.

Tabla 3. Continuación...

Variable	Categoría	Escala	Unidad de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Comorbilidades	Cualitativa Categoría	Nominal	Si No	Ocurrencia simultánea de dos o más patologías en el mismo paciente.	Cuenta con otra patología independiente a la enfermedad lisosomal o no.
Nivel de dolor	Cualitativa	Ordinal	Aplicación de cuestionario NCCPC-R o Faces Pain Scale.	Experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial.	Puntuación de la escala
Calidad de vida	Cualitativa	Ordinal	Aplicación de cuestionario SF 36	Percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas e inquietudes.	Puntuación por condición física, rol físico, rol emocional, función social, salud emocional, vitalidad y salud general.

Descripción:

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, observacional y descriptivo de la calidad de vida en pacientes con terapia de reemplazo enzimático. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de enfermedades lisosomales del HRAEB y HEPL que estuvieron en tratamiento enzimático específico, partiendo desde enero del 2015 y concluyendo en noviembre del 2022, independientemente de edad y sexo.

Una vez identificados los pacientes, se clasificaron por etiología en Mucopolisacaridosis y enfermedad de Gaucher. Se excluyó un paciente con enfermedad de Fabry debido a que ya no recibía tratamiento en los hospitales de estudio. Mediante la revisión del expediente clínico de cada paciente, de las notas de evolución de los especialistas y los estudios de gabinete, se determinó la edad al diagnóstico, las manifestaciones clínicas y el grado de complicaciones que presentaron al inicio del tratamiento, así como la progresión del daño a cada órgano y sistema al momento del estudio.

Se realizaron encuestas a los padres y pacientes para evaluar la calidad de vida utilizando el cuestionario de salud SF36, previo consentimiento otorgado por los padres y asentimiento de los pacientes que podían otorgarlo. El cuestionario cuenta con 36 ítems que evalúan el componente físico y mental, incluyendo 8 dimensiones del estado de salud: funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional, salud mental y percepción de salud general (Anexo 1).

También se evaluó el dolor percibido por el paciente con el cuestionario Non-communicating Children's Pain Checklist- Revised (NCCPC-R) o Faces Pain Scale, dependiendo de la capacidad del paciente para comunicarse (Anexos 2 y 3).

Finalmente, se describieron las variables socio-demográficas y médicas, el tipo de patología, edad al diagnóstico, sexo, manifestaciones al inicio del tratamiento, complicaciones que ha presentado y tiempo que ha recibido terapia de reemplazo enzimático, tiempo que transcurrió desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento. Determinamos el porcentaje de afectación en la calidad de vida y el área con mayor alteración en cada grupo de pacientes, clasificándola en social, emocional, salud mental, dolor corporal o funcionamiento físico.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de los datos se realizó según la naturaleza de las variables. Para las variables cualitativas se reportaron tasas y proporciones. Para las variables cuantitativas, se emplearon mediana y rangos intercuartílicos (Q1 y Q3) o media y desviaciones estándar según la distribución de las variables.

Para corroborar si existe diferencias estadísticamente relevantes entre la edad del diagnóstico y el tiempo transcurrido para inicio de tratamiento desde el diagnóstico, con respecto a la calidad de vida, se realizó la prueba de Kruskal Wallis. Se consideró como estadísticamente significativo cuando el valor de $p \leq 0.05$.

Aspectos éticos

El protocolo fue sometido para su revisión a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, y se llevó a cabo de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de la 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil en 2013 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica, cuidando en todo momento la seguridad y bienestar de los participantes.

El presente estudio fue de carácter voluntario, se respetó el anonimato de los participantes y se manejaron con absoluta confidencialidad los datos obtenidos. No plantea una intervención por lo que se consideró de riesgo inferior al mínimo de acuerdo con la Ley General de Salud.

Los formatos de consentimiento informado contaron con los datos completos del investigador principal, la información general del proyecto de investigación, e incluyeron: los objetivos y la justificación del estudio, así como los beneficios para los pacientes que decidieron participar; así mismo se detalló que no hubo riesgos asociados al estudio, debido a que no se realizó ninguna intervención. Sin embargo, dado que la población objetivo es en edad pediátrica, se hizo el procedimiento del consentimiento informado con los padres y/o tutores legales, así como un proceso de asentimiento informado, para los niños y adolescentes participantes con facultades de comprender (Anexo 4).

Una vez explicado a los padres o tutores y a los pacientes las características del estudio, se procedió a la firma de las cartas de consentimiento y asentimiento informado, de manera libre y voluntaria, sin afectar de ninguna manera su atención médica en el HRAEB o en el HEPL.

4. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y SOCIALES

Se incluyeron 14 pacientes con EDL en terapia de reemplazo enzimático, de los cuales 9 fueron pacientes del HRAEB (64.2%) y 5 del HEPL (35.8%). La distribución por sexo fue de 6 femeninos (42.8%) y 8 masculinos (57.1 %).

La mediana de edad al momento del estudio fue de 10 años, con rangos intercuartílicos de 5.5 y 10.5 años (percentil 25-75). La mediana de edad al diagnóstico fue de 3 años, con percentil 25 y 75 de 1.2 y 9.3 años respectivamente; mientras que las medianas de edad por diagnóstico fueron MPS I 1.6 años, MPS II 4.8 años, MPS IV 6.8 años, MPS VI 1.7 años y Enfermedad de Gaucher 3.1 años.

La proporción por edades al diagnóstico fueron <1 año 7.1% (1 caso), 1 año 28.5% (4 casos), 3 años 21.4% (3 casos), 4 años 14.2% (2 casos), 5 años 7.1% (1 caso), 6 años 14.2% (2 casos) y 9 años 7.1% (1 caso).

Con respecto a los datos socio-demográficos, 10 pacientes (71.4%) fueron originarios de Guanajuato, 3 pacientes (21.4%) de San Luis Potosí y 1 paciente (7.1%) de Michoacán. En tanto que 50% refirieron vivir en zonas urbanas, el 28.5% refirió no tener servicios básicos de urbanización (agua, luz y drenaje) y 21.4% vivir en hacinamiento.

El perfil del contexto social y demográfico de los pacientes, se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Características sociales y demográficas de los pacientes por patología.

CONDICIONES SOCIO-DEMOGRÁFICAS		MPS I (Sx Hurler) (n)	MPS II (Sx Hunter) (n)	MPS IV (Morquio A) (n)	MPS VI (Maroteaux-Lamy) (n)	Gaucher Tipo III (n)	Total
Sexo	Masculino	1	4	1	1	1	8
	Femenino	2	0	2	2	0	6
Lugar de residencia	Guanajuato	2	3	3	1	1	10
	San Luis Potosí	0	1	0	2	0	3
	Michoacán	1	0	0	0	0	1
Tipo de vivienda	Rural	1	2	2	2	0	7
	Urbana	2	2	1	1	1	7
Servicios básicos (Agua potable, luz, drenaje).	Si	3	3	1	2	1	10
	No	0	1*	2**	1***	0	4
Hacinamiento	Si	0	1	2	0	0	3
	No	3	3	1	3	1	11

MPS= Mucopolisacaridosis, Sx= Síndrome

*Ausencia de drenaje. **Ausencia de agua potable, luz y drenaje. ***Ausencia de agua potable.

DIAGNÓSTICO Y PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD

En todos los casos el diagnóstico se realizó determinando la actividad enzimática específica y con el estudio molecular. El diagnóstico fue MPS en 92.8% (13 pacientes) y un caso de Enfermedad de Gaucher tipo III. De los pacientes con diagnóstico de MPS, 3 fueron MPS I (Sx Hurler), 4 con MPS II (Sx Hunter), 3 con MPS IV (Morquio A) y 3 con MPS VI (Maroteaux- Lamy); clasificándose como enfermedad severa en 4 casos (28.5%).

De acuerdo a las patologías tratadas en el HRAEB y HEPL se infunden las enzimas Laronidasa, Idursulfasa, Elosulfasa alfa, Galsulfasa e Imiglucerasa.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la TRE fue variable, desde 23 días hasta 5 años 9 meses. De acuerdo a cada patología la mediana de tiempo transcurrido para el inicio de tratamiento desde el diagnóstico fue: MPS I 5 meses, MPS II 1 mes, MPS IV 3 años, MPS VI 10 meses y Enfermedad de Gaucher 3 meses.

Analizando cada patología por separado, se encontraron las siguientes características:

- La **Mucopolisacaridosis tipo I (Sx Hurler)**. Tres pacientes. Se diagnosticó entre 0-3 años, con un lapso no mayor a un año para el inicio de tratamiento con Laronidasa. Uno de ellos tuvo familiares similarmente afectados por lo que fue de diagnóstico precoz (4 meses de edad). Las características clínicas compartidas al inicio de la enfermedad fueron retraso en el neurodesarrollo, giba dorsal, facies infiltrada y rigidez articular, logrando la deambulaci3n independiente y autonomía en distintos grados, sin embargo presentaron deterioro funcional a los 3, 6 y 7 años posteriores al diagnóstico.

Durante su evoluci3n se encontraron complicaciones osteomusculares, neurol3gicas, oftalmol3gicas y otorrinolaringol3gicas en el 100% de los pacientes, así como alteraciones pulmonares en un paciente (33%). En cuanto a las afecciones osteomusculares, desarrollaron disostosis múltiple, displasia acetabular, luxaci3n de cadera, geno valgo, cifosis dorsal, listesis, manos en garra y síndrome de túnel carpiano, que progresivamente limitaron movimientos de pinza fina y deambulaci3n. De las manifestaciones neurol3gicas presentaron retraso en desarrollo psicomotor desde el diagnóstico, agregándose trastornos conductuales, trastornos del sueño, estenosis del foramen magno, quistes aracnoideos y atrofia del parénquima cerebral, expresadas clínicamente como regresión de neurodesarrollo, apraxia de la marcha y alteraciones en agudeza visual en uno de los casos.

La disminuci3n de la agudeza visual se relacionó a opacidad del estroma corneal por infiltrados de GAG y solamente en 33.3% a estenosis de foramen magno y glaucoma. Las manifestaciones otorrinolaringol3gicas descritas fueron otitis media serosa cr3nica con hipoacusia mixta, hipertrofia amigdalina y obstrucci3n de vía aérea con síndrome de apnea obstructiva del sueño en uno de los pacientes, sin desarrollar neumopatía cr3nica.

El 66.6% tenía displasia de válvula mitral, con insuficiencia mitral leve, sin otras manifestaciones cardiovasculares.

- La **Mucopolisacaridosis tipo II (Sx Hunter)**. Cuatro casos. La mas frecuente de las patologías en nuestros pacientes, fue diagnosticada entre 1 y 6 años de edad, iniciaron tratamiento con Idursulfasa entre el mes y los dos meses posteriores al diagnóstico. El 75% cuenta con familiares similarmente afectados, sin presentar diferencia en la edad al diagnóstico respecto al paciente sin antecedentes familiares. Las características clínicas al inicio de la enfermedad fueron: facies

infiltradas, infecciones respiratorias de repetición y rigidez articular en distintos grados, 75% con hernia umbilical, 50% con hepatomegalia y 50% con retraso en desarrollo psicomotor, el resto sin afección neurológica. Destaca mayor deterioro funcional en aquellos pacientes con afección neurológica desde el inicio de la patología, el cuál se presentó a los 3 y 4 años del inicio de TRE. No se encontró relación entre el apego al tratamiento, ya que el paciente con mayor afección general es el paciente que tuvo mejor apego a la TRE.

Se identificaron complicaciones osteomusculares, cardíacas y neurológicas en el 100% de los casos, otorrinolaringológicas en el 75%, pulmonares y oftalmológicas en el 25%.

En cuanto a las complicaciones osteomusculares se reportaron: disostosis múltiple, displasia acetabular, mano en garra, síndrome de túnel carpiano, escoliosis, pie equino, geno-valgo y rigidez articular, sin posibilidad de deambulación en uno de los pacientes. Todos presentaron displasia de válvula mitral con insuficiencia de leve a moderada, sin mayor repercusión sistémica.

Las afecciones neurológicas, dos pacientes (50%) que presentaban retraso en el desarrollo psicomotor al diagnóstico, se asociaron a mayor progresión, con atrofia de parénquima cerebral; estos se manifestaron por regresión del neurodesarrollo, pérdida de deambulación y de la comunicación verbal. Dos de cuatro pacientes (50%) tuvieron alteraciones asociadas a comportamiento, atención dispersa, dispraxia, discinecias e hipoacusia neurosensorial, sin deterioro cognitivo.

De las complicaciones otorrinolaringológicas se reportaron hipoacusia media bilateral, hipertrofia amigdalina con obstrucción de vías aéreas superiores y apnea obstructiva de sueño. Uno de los pacientes se manejó con BPAP nocturno, progresando la obstrucción hasta requerir traqueostomía. La obstrucción de vías aéreas superiores y el mal manejo de secreciones se asoció a infecciones respiratorias recurrentes desarrollando neumopatía crónica.

La afección oftalmológica reportada en uno de estos pacientes fue la disminución de agudeza visual y leucocoria, sin embargo no se asoció a progresión de la enfermedad, sino a úlcera corneal secundaria a infección estafilococcica agregada. No se reportaron otras manifestaciones en este grupo de pacientes.

- La **Mucopolisacaridosis tipo IV A (Morquio- A)**. Tres pacientes. Fue diagnosticada entre los 4 y los 9 años de edad, siendo la patología de diagnóstico mas tardío y con mayor retraso para inicio de tratamiento, que fue entre los 2 a 6 años desde el diagnóstico, con una mediana de 6.8 años. En todos los casos se asoció el retraso en el inicio de TRE a demora en el proceso de registro en cuadro básico de medicamentos de la enzima Elosulfasa alfa. Uno de los pacientes reportó tener familiares similarmente afectados y antecedente de consanguinidad.

Entre las características clínicas similares, desde el inicio de la enfermedad tuvieron talla baja, cuello corto, tórax ancho, pectus carinatum, escoliosis, giba dorsal, laxitud de articulaciones distales, rigidez articular en muñecas, codos, hombros y geno valgo, con retraso en desarrollo psicomotor en dos de los pacientes (66.6%). Durante los primeros años de la enfermedad, este grupo de pacientes presentó la evolución natural debido a que no contaban con TRE, desarrollando complicaciones osteomusculares, cardíacas, oftalmológicas y otorrinolaringológicas en el 100% de los pacientes, neurológicas en 66.6% y pulmonares en 33.3%.

Los cambios musculoesqueléticos fueron los mas evidentes, desde la disostosis múltiple, displasia acetabular, geno valgo bilateral, escoliosis y limitación a la marcha, sin deambulación en uno de los pacientes. Las complicaciones cardiovasculares fueron distintas en cada paciente, se reportaron aneurisma del septum ventricular, insuficiencia mitral por prolapso valvular, hipertensión pulmonar y miocardiopatía hipertrófica. Todos los pacientes presentaron opacidad corneal con afección de la agudeza visual en distintos grados y otitis media serosa crónica con hipoacusia

bilateral; la hipertrofia amigdalina se presentó en 66.6% de los casos. En los dos pacientes con retraso de desarrollo psicomotor se presentó estenosis del foramen magno con compresión bulbar y medular en uno de ellos, asociado a deterioro cognitivo. Las complicaciones pulmonares descritas, fueron microatelectasias secundarias a deformidades de tórax óseo, sin embargo sin condicionar repercusión clínica.

En este grupo de pacientes, a diferencia del resto, predominó la mejoría funcional notable tras el inicio de TRE en todos los casos, a excepción del deterioro cognitivo; se limitó la progresión de deformidades óseas, y se recuperó movilidad, logrando realizar actividades cotidianas y deambulación de forma autónoma.

- La **Mucopolisacaridosis tipo VI (Maroteaux- Lamy)**. Tres pacientes. Se diagnosticó entre 1 y 3 años de edad, con un periodo para el inicio de la terapia con Galsulfasa menor a un año, con una mediana de diez meses transcurridos desde el diagnóstico. En 66.6% se encontraron familiares similarmente afectados ya que dos pacientes eran hermanos. La presentación del cuadro fue similar en los tres casos, iniciando con retraso en desarrollo psicomotor seguido de retraso en el crecimiento, facies infiltradas, escoliosis, rigidez articular, mano en garra, hernia umbilical e infecciones respiratorias de repetición en el primer año de vida.

Dentro de la evolución se describen complicaciones osteomusculares, cardíacas y neurológicas en 100% de los pacientes, oftalmológicas y otorrinolaringológicas en 66.6%.

Al igual que las patologías previamente descritas, las manifestaciones osteomusculares fueron las más características, con disostosis múltiple, displasia acetabular, rigidez articular, mano en garra y síndrome de túnel carpiano, limitando la deambulación y pinza fina. El daño cardiovascular se dio a nivel valvular, con displasia de válvula mitral, tricúspide y aórtica, ocasionando insuficiencia en distintos grados.

A pesar de que todos los pacientes con MPS VI presentaron retraso psicomotor, lograron los hitos del desarrollo, sin presentar deterioro cognitivo. Entre las complicaciones neurológicas descritas se encontró: estenosis de foramen magno y del espacio espinal tóraco-lumbar, ocasionando disminución generalizada de fuerza, sin datos de compresión medular; otra manifestación fue el trastorno expresivo del sueño, con mioclonías benignas del sueño, presentes en un paciente.

El depósito de GAG a nivel corneal con opacidad y alteración en agudeza visual se presentó en 66.6%, así como la afección otorrinolaringológica con otitis media serosa crónica y ototubaritis. No se reportaron complicaciones pulmonares.

- La **Enfermedad de Gaucher Tipo III** fue diagnosticada en un paciente a la edad de 3 años, inició tratamiento con Imiglucerasa a los dos meses del diagnóstico. No reportó familiares similarmente afectados. Se realizó diagnóstico tardío ya que se identificaron alteraciones a los 15 meses de edad. Durante la evolución se encontró afección neurológica caracterizada por retraso del neurodesarrollo y regresión de hitos obtenidos, con pérdida de control de tronco y de deambulación, hipotonía generalizada e hiperreflexia. También presentó compromiso gastrointestinal con hepatoesplenomegalia, hiporexia y desmedro, posteriormente manifestó bicitopenia (anemia y trombocitopenia). Se agregaron complicaciones pulmonares por neumonías de repetición, sin desarrollar neumopatía crónica.

Posterior al inicio de TRE presentó mejoría en todos los ámbitos, logrando nuevamente sedestación y deambulación autónoma, disminución de visceromegalias, con remisión de bicitopenia, sin presentar nuevos cuadros de neumonía. Sin ningún dato de deterioro posterior.

Las complicaciones que presentaron los pacientes se resumen en la Tabla 5.

Sistema	MPS I (Sx. Humer)		MPS II (Sx. Humer)		MPS IV A (Morquio A)		MPS VI (Maroteaux-Lamy)		Gaucher	
	Población afectada n (%)	Manifestaciones (n)	Población afectada n (%)	Manifestaciones (n)	Población afectada n (%)	Manifestaciones (n)	Población afectada n (%)	Manifestaciones (n)	Población afectada n (%)	Manifestaciones (n)
Osteomuscular	3 (100%)	Disostosis múltiple (2), displasia acetabular (2), rigidez articular (3), mano en garrá (3), síndrome de túnel carpiano (1), limitación de deambulación (3) y de pinza fina (1), genu valgus (1), listesis (2).	4 (100%)	Disostosis múltiple (3), displasia acetabular (2), rigidez articular (4), mano en garrá (3), síndrome de túnel carpiano (3), escoliosis (1), pie equino (1), genu valgus (2), pérdida de deambulación (1).	3 (100%)	Disostosis múltiple (2), displasia acetabular (2), genu valgus (2), escoliosis (2), limitación de deambulación (2), luxación radio cubital (1).	3 (100%)	Disostosis múltiple (1), displasia acetabular (2), rigidez articular (3), mano en garrá (3), síndrome de túnel carpiano (3), pie valgus (2), limitación de deambulación (1) y limitación de pinza fina (2).	1 (100%)	Limitación de arcos de movilidad de cadera.
Neurológico	3 (100%)	Retraso en desarrollo psicomotor (3), estenosis de foramen magno (1), estenosis del espacio espinal toraco-lumbar (1), regresión de neurodesarrollo (2), apraxia de la marcha (1), parálisis (1), mioclonías benignas del sueño (1), trastornos de conductuales (1), atrofia de parénquima cerebral (2).	4 (100%)	Retraso en desarrollo psicomotor (3), atrofia del parénquima cerebral (2), regresión del neurodesarrollo* (1), hipotonía global (1), trastornos conductuales** (2), epilepsia focal (2), dispraxia motora (1), ecopraxia (1), hipoacusia neurosensorial (1).	2 (66.6%)	Retraso en desarrollo psicomotor (2), estenosis de foramen magno (2), compresión bulbar y medular (1), deterioro cognitivo (1).	3 (100%)	Retraso en desarrollo psicomotor (3), estenosis de foramen magno (1), estenosis del espacio espinal toraco-lumbar (2) y mioclonías benignas del sueño (1).	1 (100%)	Retraso en desarrollo psicomotor, regresión hitos del desarrollo, pérdida de control de tronco y deambulación (1).
Oftalmológico	3 (66.6%)	Opacidad corneal (2), disminución de agudeza visual (2), blefaritis anterior (1), glaucoma (1).	1 (25%)	Úlcera corneal, leucocoria y disminución de agudeza visual*** (1).	3 (100%)	Opacidad corneal (3), disminución de agudeza visual (2), ambliopía asinometróptica (1).	2 (66.6%)	Opacidad corneal (2), disminución de agudeza visual (1).	0 (0%)	
Otorrinolaringológico	3 (66.6%)	Otitis media serosa crónica (2), ototubantitis (2), hipoacusia (2), SAOS (1).	3 (75%)	Hipertrofia amigdalina (1), obstrucción de vía aérea superior (2), SAOS (1), hipoacusia (1).	3 (100%)	Hipertrofia amigdalina (2), otitis media serosa crónica (3), hipoacusia (2).	2 (66.6%)	Otitis media serosa crónica (1) y ototubantitis (1)	0 (0%)	
Cardiovascular	2 (66.6%)	Displasia de válvula mitral (2), insuficiencia válvula mitral (2).	4 (100%)	Displasia e insuficiencia de válvula mitral (4), displasia e insuficiencia de válvula tricúspide (1), displasia e insuficiencia de válvula aórtica (1), hipertensión pulmonar (1).	3 (100%)	Aneurisma del septum ventricular (1), insuficiencia mitral por prolapso valvular (1), hipertensión pulmonar (1) y miocardiopatía hipertrofica (1).	3 (100%)	Displasia de válvula mitral (3), tricúspide (1) y aórtica (1), insuficiencia valvular (3).	0 (0%)	
Respiratorio	1 (33.3%)	SAOS, sin neumopatía crónica (1)	1 (25%)	SAOS, neumopatía crónica (1).	1 (33%)	Microatelectasias, tórax restrictivo (1).	0 (0%)		1 (100%)	Neumonías de repetición (sin neumopatía crónica) (1).

MPS= Mucopolisacaridosis. Sx= Síndrome, SAOS= Síndrome de apnea obstructiva de sueño.

*Pérdida de control del tronco, de deambulación y de la comunicación verbal. **Atención dispersa, hiperactividad, impulsividad. ***Secundaria a úlcera corneal pos infecciosa.

CALIDAD DE VIDA

Dado que las enfermedades de depósito lisosomal son patologías progresivas, su evaluación integral debe incluir la calidad de vida. Para ello utilizamos el cuestionario SF36, el cuál se adecuó para las EDL. Se evaluó la función física, el rol físico, rol emocional, función social, dolor, vitalidad, salud mental y salud general (Anexo 1). Los resultados se desglosan en las siguientes figuras.

La calidad de vida global estuvo afectada en todos los casos, aunque en distinto grado. Se encontró afección leve en 14.2% (dos de catorce pacientes), moderada en 71.4% (diez de catorce pacientes) y grave en 14.2% (dos de catorce pacientes). (Figura 1).

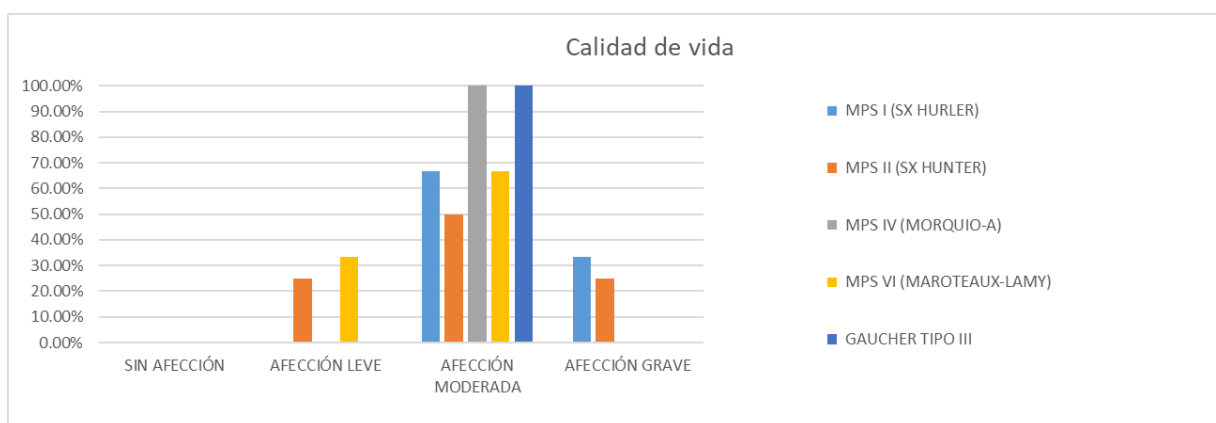


Figura 1. Distribución porcentual de la calidad de vida.
MPS= Mucopolisacaridosis.

Entre los rubros evaluados en los 14 pacientes, los más comprometidos fueron la función física y la vitalidad (doce de catorce, 85.7%), seguida de la salud mental (diez de catorce, 71.4%), el dolor (siete de catorce, 50%) y finalmente la función social (cuatro de catorce, 28.5%).

Dentro del rubro de **función física**, se evaluaron aspectos como la limitación para realizar esfuerzos intensos, moderados y tenues, tales como correr, caminar más de una hora o dar unos cuantos pasos, subir escaleras, bañarse o sostener objetos. De los catorce pacientes, dos no presentaron ninguna limitación, predominando la afección moderada a grave en seis y cinco pacientes respectivamente (43% y 36%), con un total de 79%, como se muestra en la Figura 2.

Al analizar cada patología, se encontró afección grave en el 100% de pacientes con MPS I (Sx Hurler) y en el 50% de MPS II (Sx Hunter), con afección moderada en el resto de patologías (Figura 3).

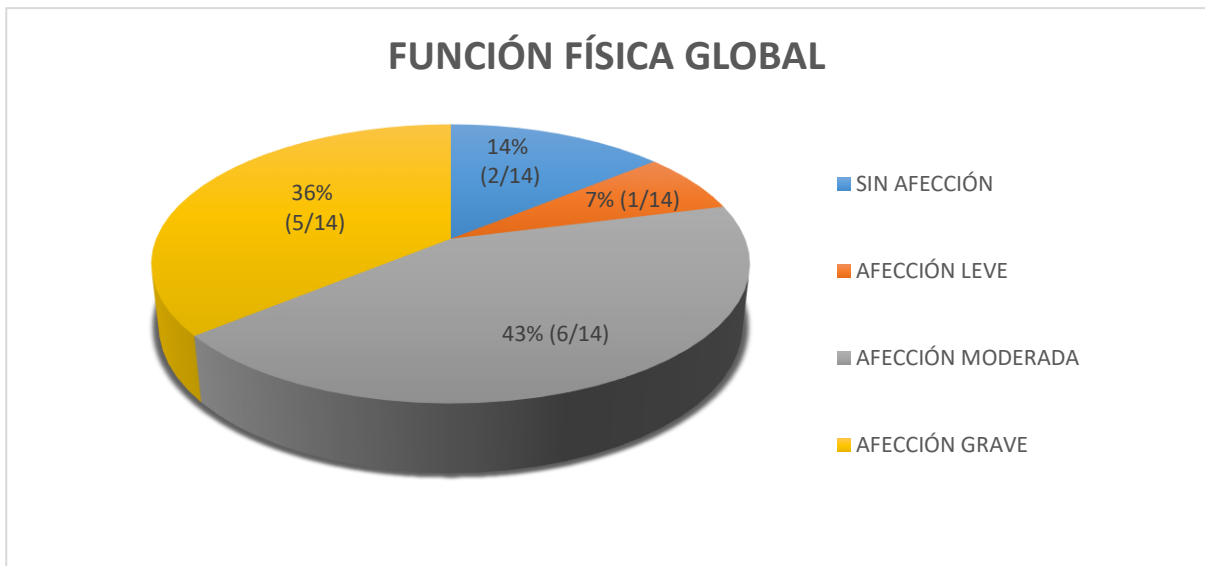


Figura 2. Distribución porcentual de la función física global.



Figura 3. Grado de afección en la función física de acuerdo a cada patología. MPS I grave 100% (3/3); MPS II sin afección 25% (1/4), moderada 25% (1/4), grave 50% (2/4); MPS IV leve 33.3% (1/3), moderada 66.6% (2/3); MPS VI sin afección 33.3% (1/3), moderada 66.6% (2/3); Gaucher tipo III afección moderada 100% (1). MPS= Mucopolisacaridosis.

En el rubro de **rol físico** se evaluó la disminución del tiempo dedicado a actividades cotidianas y de esparcimiento debido a la salud física. El 79% (once de catorce) no presentó alguna afección, mientras que el 7% (uno de catorce) correspondió a afección moderada y 14% (dos de catorce) a afección grave, como se muestra en la Figura 4.

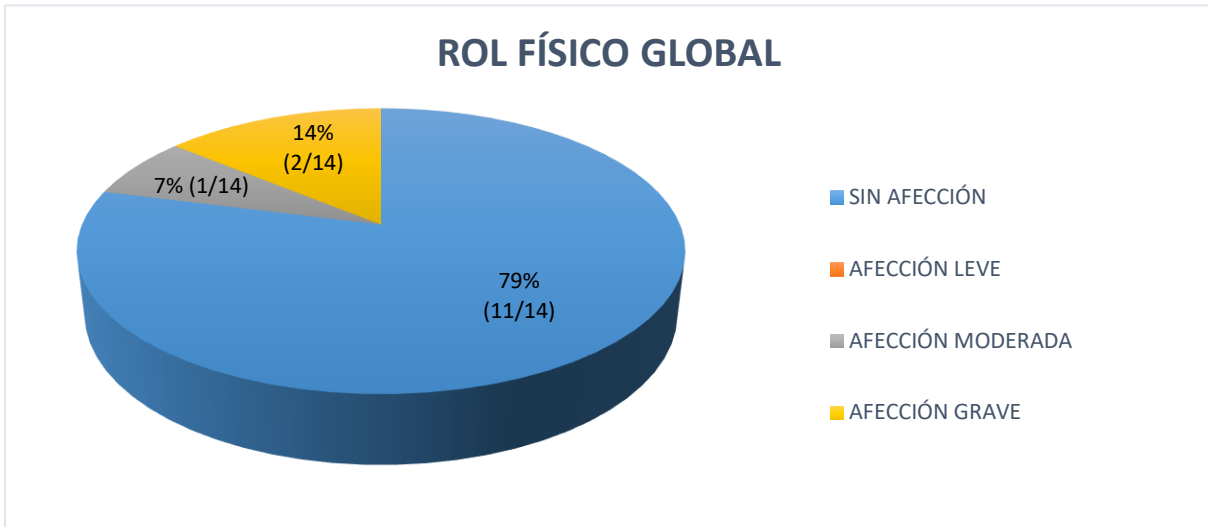


Figura 4. Distribución porcentual del rol físico global.

De forma grupal las patologías que presentaron compromiso grave fueron MPS I (Sx Hurler) y MPS II (Sx Hunter), con compromiso moderado fue MPS IV, mientras que MPS VI y Enfermedad de Gaucher no tuvieron afección, ilustrado en la Figura 5.

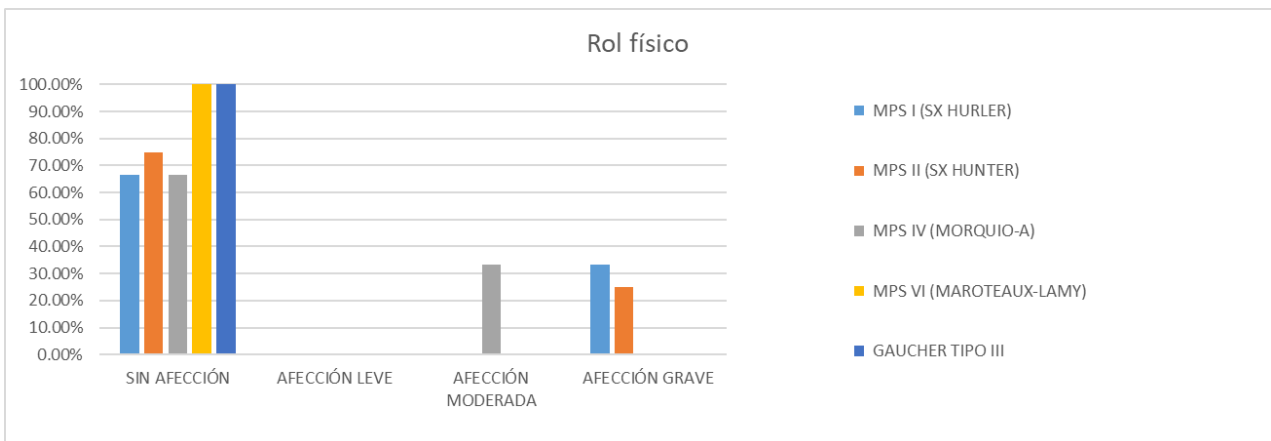


Figura 5. Grado de afectación en el rol físico de acuerdo a cada patología. Grave uno de tres pacientes con MPS I (33.3%) y uno de cuatro pacientes con MPS II (25%), moderada uno de tres pacientes con MPS IV (33.3%). MPS VI y Enfermedad de Gaucher sin afectación, con total de 11 pacientes sin compromiso en el rol físico. MPS= Mucopolisacaridosis.

En cuanto al **rol emocional**, se evaluó la disminución del tiempo dedicado a juego, actividades cotidianas o actividades de esparcimiento debido a su estado de ánimo. De catorce pacientes, tres presentaron afección grave (21%) y once no tuvieron ninguna afección (79%), mostrado en la Figura 6.

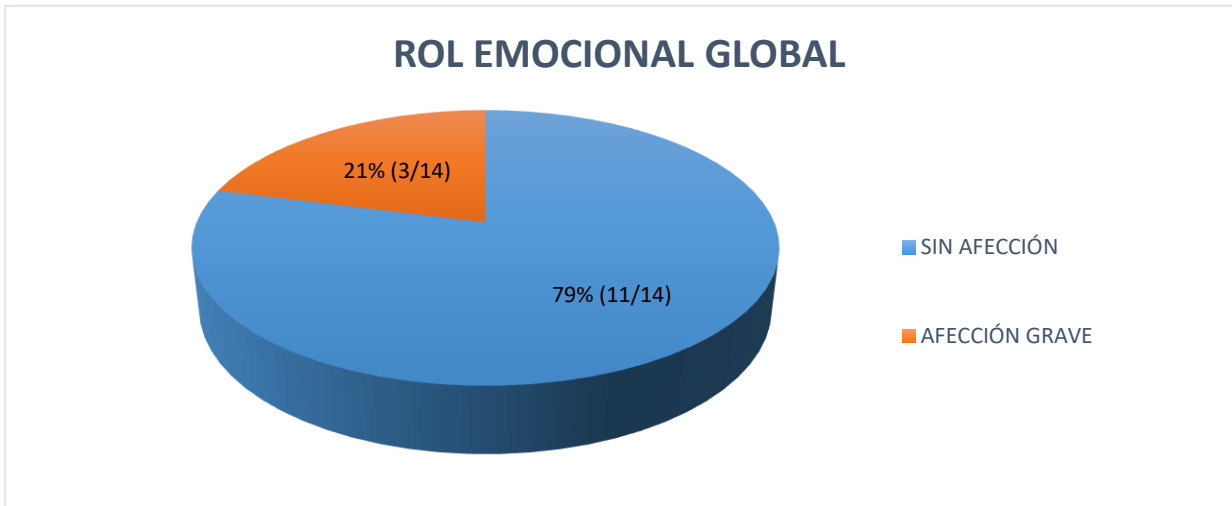


Figura 6. Distribución porcentual del rol emocional global.

Las únicas patologías con alteración en el rol emocional fueron la MPS I (Sx Hurler) en dos de tres pacientes (66.6%) y en uno de cuatro pacientes (25%) con MPS II (Sx Hunter) (Figura 7).

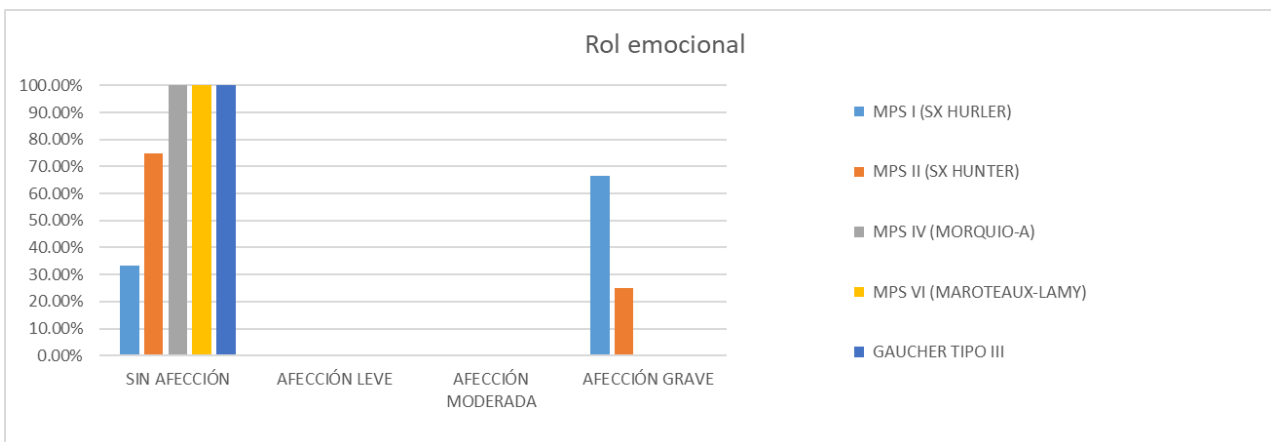


Figura 7. Grado de afección en el rol emocional de acuerdo a cada patología. MPS I sin afección 33.3%, grave 66.6%; MPS II sin afección 75%, grave 25%, MPS IV, VI y Gaucher tipo III sin afección 100%. MPS= Mucopolisacaridosis.

Dentro del rubro de **función social**, se evaluó el grado de limitación para realizar actividades como visitar familia, amigos o acudir a eventos sociales debido a la salud física o emocional del paciente. Se reportó alteración en 28% de los pacientes (cuatro de catorce), de los cuales 14% (dos) correspondieron a afección moderada y 14% (dos) a afección grave; el 72% restante (diez de catorce) se encontró sin afección, mostrado en la Figura 8.

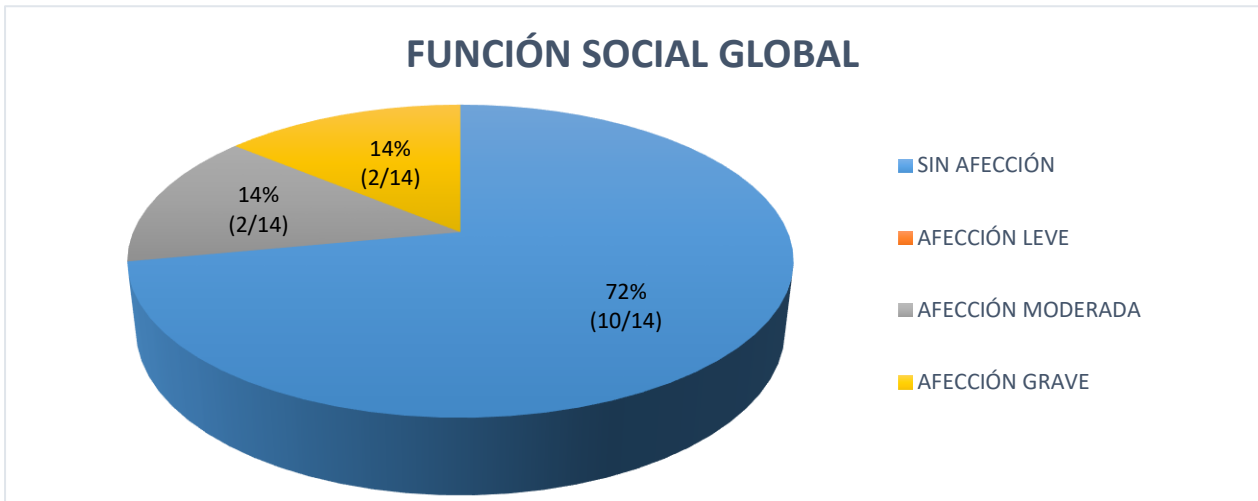


Figura 8. Distribución porcentual de la función social global.

Al desglosar los resultados correspondientes a cada patología encontramos deterioro de la función social en la MPS I, MPS II y MPS VI, como se muestra en la figura 9.

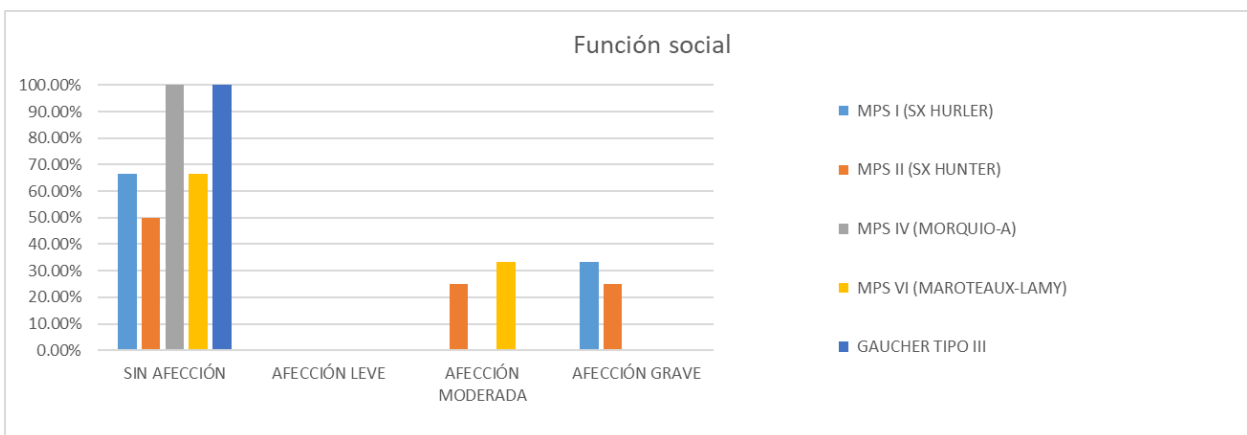


Figura 9. Grado de afección en la función social de acuerdo a cada patología. MPS I sin afección 66.6% (2/3), grave 33.3% (1/3); MPS II sin afección 50% (2/4), moderada 25% (1/4), grave 25% (1/4); MPS IV sin afección 100% (3/3); MPS VI sin afección 66.6% (2/3), moderada 33.3% (1/3); Enfermedad de Gaucher tipo III sin afección 100% (1).
MPS= Mucopolisacaridosis.

La evaluación de la **vitalidad** cuestionó sobre la frecuencia de sentirse con energía, cansado o agotado en el último mes. Fue uno de los ámbitos más afectados, junto con la función física, comprometiendo a doce de los pacientes (86%), de los cuales 7% (uno de catorce) reportó afección leve, 43% (seis de catorce) afección moderada y 36% (cinco de catorce) afección grave (Figura 10).

Al analizar los resultados se notó que a pesar de que la mayoría de los pacientes refirieron cansancio, no disminuyeron las actividades físicas.

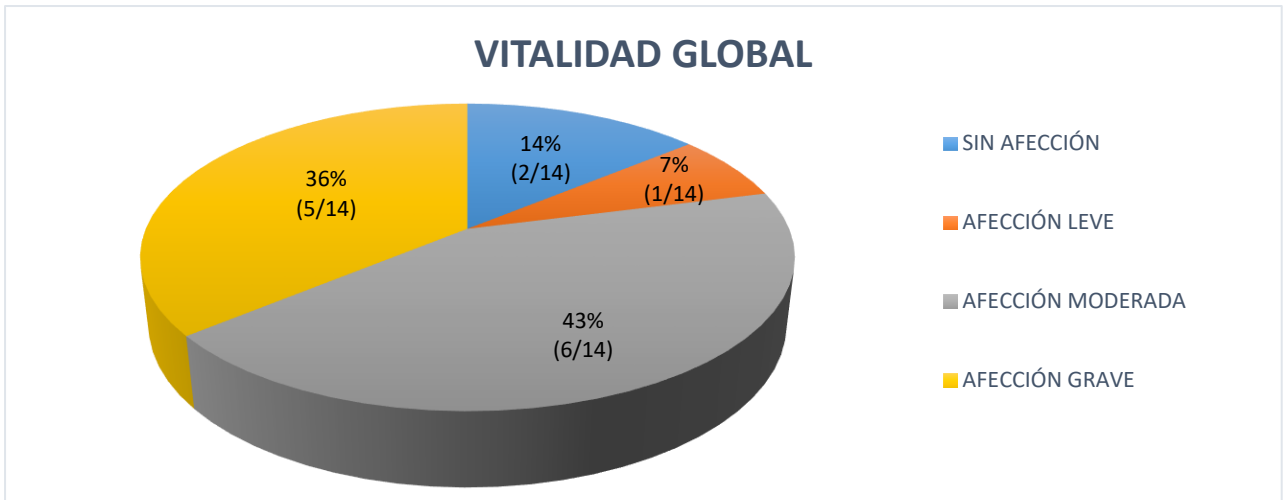


Figura 10. Distribución porcentual de la vitalidad global.

En el rubro de **salud mental** se evaluó la frecuencia con la que el paciente manifestó felicidad, tranquilidad, tristeza o nerviosismo. Afectó a diez de los catorce pacientes (71%), aunque en grados variables, mostrados en la Figura 11.

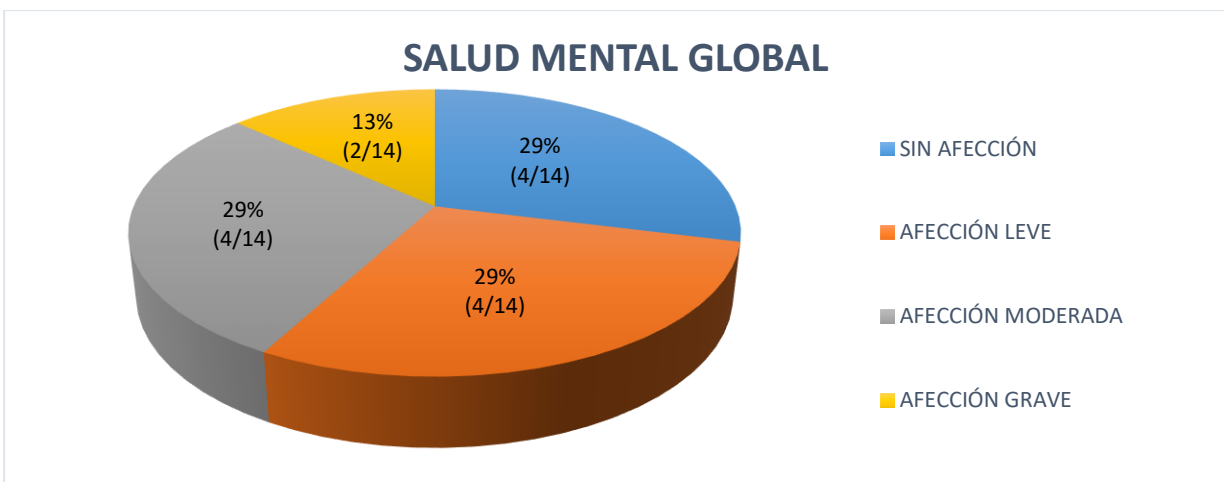


Figura 11. Distribución porcentual de la salud mental global.

Analizando este rubro por patologías, se reportó afección grave en pacientes con MPS I y MPS II, afección moderada en MPS I, MPS II y MPS IV y afección leve en MPS IV y Enfermedad de Gaucher, el desglose de cada una se muestra en la Figura 12.

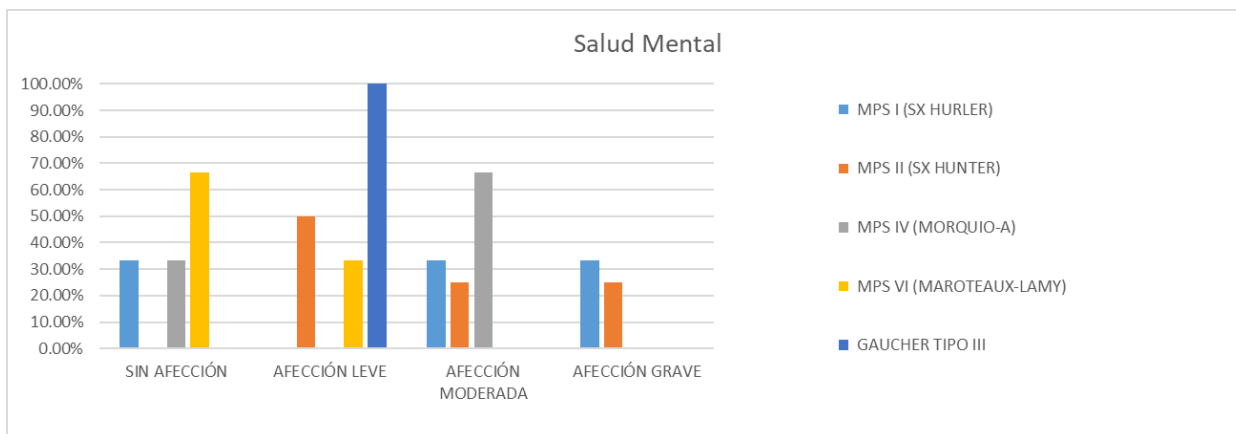


Figura 12. Grado de afección en la salud mental de acuerdo a cada patología. MPS I sin afección 33.3%, moderada 33.3%, grave 33.3%; MPS II leve 50%, moderada 25%, grave 25%, MPS IV sin afección 33.3%, moderada 66.6%; MPS VI sin afección 66.6%, leve 33.3%; Gaucher tipo III afección leve 100%.

El nivel de **dolor** se evaluó como parte del cuestionario SF36 y de forma individual con el cuestionario Non-communicating Children’s Pain Checklist- Revised (NCCPC-R) o Faces Pain Scale, dependiendo de la capacidad que tenía el paciente para comunicarse.

Con el cuestionario SF36 los resultados fueron presencia de dolor entre moderado a grave en 50% de los pacientes y sin dolor en el 50% restante. Mientras que en el cuestionario NCCPC-R y Face Pain Scale el resultado fue mas favorable, presentando dolor el 35.7% de los pacientes.

En la MPS I el 100% de los pacientes refirieron dolor, seguido de MPS IV con dolor en el 66.6%, MPS VI 33.3% y finalmente MPS II 25%. La intensidad de dolor referida se reporta en la Figura 13. El paciente con enfermedad de Gaucher refirió no sentir dolor.

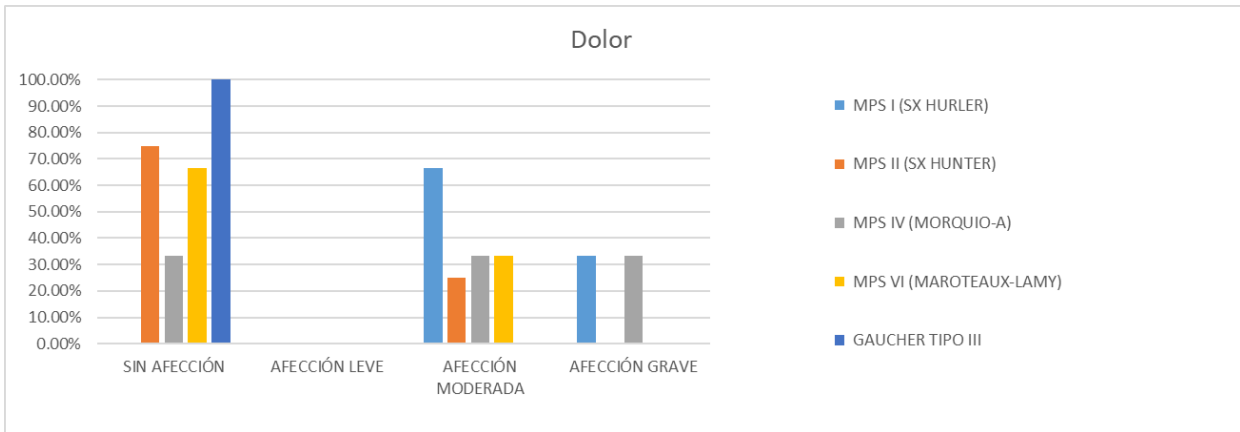


Figura 13. Grado de dolor en cada patología. MPS I moderada 66.6%, grave 33.3%; MPS II sin dolor 75%, moderada 25%; MPS IV sin dolor 33.3%, moderada 33.3%, grave 33.3%; MPS VI sin dolor 66.6%, moderada 33.3%, Enfermedad de Gaucher sin dolor.

La **salud general** se evaluó con la apreciación de los padres acerca de las condiciones en las que se encontraban sus hijos respecto a las de otros niños y sobre la evolución que esperaban de la enfermedad. No se tomó en cuenta la apreciación de los pacientes.

Todos los papás reportaron alteración en la salud general de sus hijos. El 43% (seis de catorce pacientes) refirió afección grave, 43% (seis de catorce) moderada y 14% (dos de catorce) leve en la Figura 14. Las patologías más afectadas fueron MPS I, II y Enfermedad de Gaucher, seguida de MPS IV y MPS VI. Se detallan las proporciones en la Figura 15.

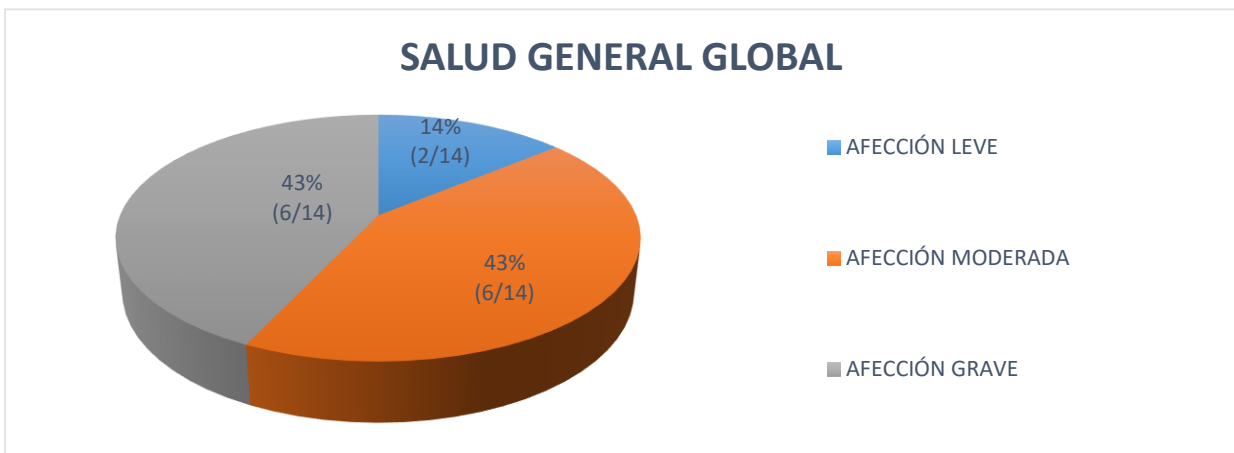


Figura 14. Distribución porcentual de la salud general global.

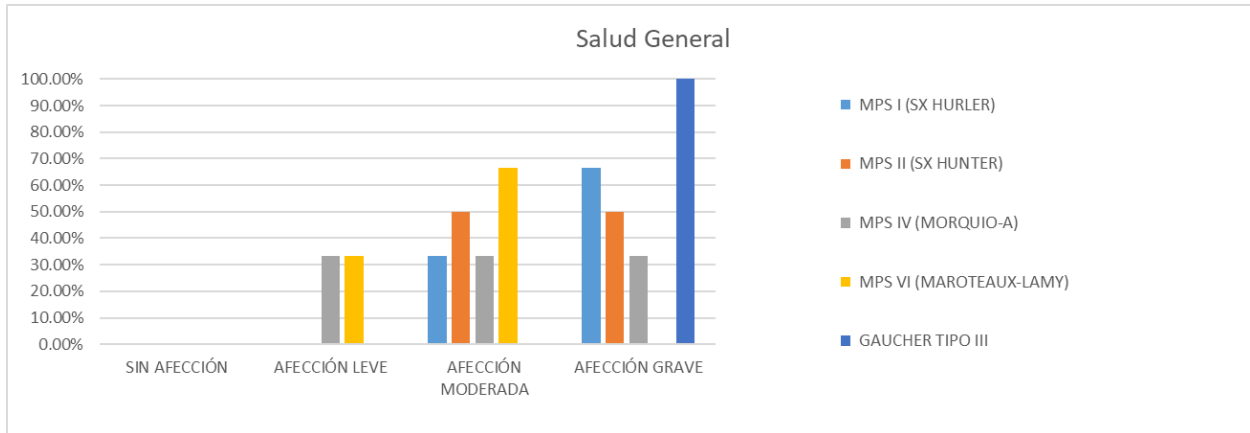


Figura 15. Grado de afección en la salud general de acuerdo a cada patología. MPS I moderada 33.3%, grave 66.6%, MPS II moderada 50%, grave 50%, MPS IV leve 33.3%, moderada 33.3%, grave 33.3%, MPS VI leve 33.3%, moderada 66.6%, Gaucher tipo III afección grave 100%.

Finalmente se valoró la relación entre la edad al diagnóstico y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio de TRE con respecto a la calidad de vida. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la calidad de vida y la edad de los pacientes ($p=0.86$); en tanto que sí se observaron diferencias con significancia estadística entre la calidad de vida y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el inicio del tratamiento de reemplazo enzimático ($p=0.04$).

5. DISCUSIÓN

En el seguimiento durante 7 años, de catorce pacientes con diagnósticos de EDL con terapia de remplazo enzimático, tratados en el HRAEB y HEPL, se encontró deterioro en la calidad de vida en todos los casos, predominando la alteración en la función física (doce de catorce, 85.7%), la vitalidad (doce de catorce, 85.7%), la salud mental (diez de catorce, 71.4%), y el dolor (siete de siete, 50%). Hendriksz et al., 2016, realizaron una revisión de la literatura para comparar las herramientas de evaluación de calidad de vida en MPS, reportando relación negativa en todos los pacientes, con todas las herramientas evaluadas; entre las afecciones principales se encontraron la limitación en movilidad, fatiga, dolor, vida social y manifestaciones psicológicas, lo que coincide con los hallazgos de nuestro trabajo ⁽³¹⁾.

Se incluyeron tres pacientes con MPS I, cuatro con MPS II, tres con MPS IVA, tres con MPS VI y un paciente con Enfermedad de Gaucher. Desde el diagnóstico, cuatro de los pacientes se asociaron a fenotipo severo, de los cuales tres presentaron mayor deterioro y afección en la calidad de vida. Predominó el sexo masculino en (57.1%), coincidiendo con lo reportado en la literatura, ya que la patología que se se encontró con mas frecuencia fue la MPS II, de herencia ligada al X.

La mayoría de la población estudiada vive en el estado de Guanajuato, cuatro pacientes pertenecen a estados aledaños (San Luis Potosí y Michoacán), lo que puede dificultar las condiciones para el cumplimiento de tratamiento, aunque no se analizó si existe alguna relación. Se reportaron condiciones socio-demográficas deficientes en la mitad de los pacientes, por hacinamiento o ausencia de servicios básicos de vivienda. Existen pocos reportes en nuestra población y no hay datos que comparar.

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 3 años, con rangos de 1.2-9.3 años. El tiempo transcurrido para el diagnóstico, así como para el inicio del tratamiento, fue mayor para pacientes con MPS IVA. Caso contrario, el tiempo transcurrido para el diagnóstico, así como para el inicio del tratamiento fue menor en los pacientes con MPS I. Aún cuando otros reportes de la literatura, como el estudio de Muñoz-Rojas, et al., señalan que el diagnóstico temprano es un factor que influye en una mejor calidad de vida, en el presente trabajo no se identificó tal asociación, muy probablemente debido al tamaño de muestra pequeño en esta serie de casos ⁽¹⁰⁾.

Cada patología presentó diferencias en cuanto al grado de deterioro, el tiempo de evolución y la afección neurológica, pero las complicaciones osteomusculares, cardiovasculares, respiratoria, oftalmológicas y otorrinolaringológicas fueron similares.

Las manifestaciones osteomusculares se demostraron en el 100% de los pacientes, con disostosis múltiple, displasia acetabular, escoliosis, cifosis dorsal, geno-valgo, rigidez articular y manos en garra, coincidiendo con lo reportado en la literatura ^(9,36,37,39,42). En algunos casos desarrollaron síndrome de túnel carpiano, luxación de cadera y listesis, condicionando limitación para movimiento y deambulacion en distintos grados, siendo uno de los factores mas afectados en la evaluación de calidad de vida y salud general. En el estudio de Hendriksz et al., reportó que algunos de los factores determinantes para la calidad de vida fue la rigidez muscular, el dolor y limitación de movilidad ⁽³¹⁾.

En cuanto al compromiso neurológico, aunque afectó a 92.8% de los pacientes, fue el mas variable y uno de los determinantes para deterioro severo. En la MPS I se reportó mayor afección, con retraso en el desarrollo psicomotor, estenosis de foramen magno, atrofia de parénquima cerebral y regresión de neurodesarrollo, con limitación para su autocuidado. En la MPS II el 50% presentó un fenotipo severo, con retraso en el desarrollo psicomotor, atrofia de parénquima cerebral, regresión del neurodesarrollo, dispraxia y discinecias; uno de ellos era cuidador dependiente. El 50% restante se asoció a trastornos conductuales, de comunicación y de atención. En la MPS VI, el compromiso fue menor, presentaron retraso en el desarrollo psicomotor leve, logrando los hitos del desarrollo,

posteriormente evolucionaron con estenosis de foramen magno y de canal medular, sin llegar a la compresión medular. Mientras que los pacientes con MPS IV A presentaron deterioro cognitivo, con estenosis de foramen magno, compresión bulbar, medular, pérdida de control de tronco y deambulación, complicaciones que mejoraron posterior al inicio de terapia de reemplazo enzimático.

Han sido estudiados los efectos de las TRE y es conocido que el fármaco no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que el daño cognitivo y al sistema nervioso central puede no disminuir, como se observó en nuestros pacientes con fenotipos severos de la enfermedad. Concolino et al., 2018, realizó una revisión sobre la eficacia y limitaciones de los distintos tipos de enzimas aplicadas en MPS, y determinaron los beneficios del uso de TRE en pacientes con afección cognitiva por la posibilidad de mejorar las manifestaciones somáticas de la enfermedad, aunque la evolución no se pueda detener completamente ⁽¹⁴⁾. El deterioro neurológico que presentaron nuestros pacientes con MPS IV A se asoció a compresión bulbar y medular; al no haber afección directa del sistema nervioso central, dichas complicaciones si mejoraron con la TRE.

El siguiente sistema más afectado fue el cardiovascular en doce de catorce pacientes, reportándose daño valvular con insuficiencia de predominio mitral, seguido de tricuspídea y aórtica, al igual que lo reportado en la literatura ^(5,7). El compromiso otorrinolaringológico y oftalmológico también fue predominante. Se reportaron alteraciones otorrinolaringológicas en once pacientes, todos con disfunción tubárica, otitis serosa crónica e hipoacusia en distintos grados. La obstrucción de la vía aérea es de las causas de morbilidad y mortalidad más frecuentemente reportadas en la literatura ^(7,39,40). Contrario de lo esperado, por lo que refieren Scarpa et al., la hipertrofia amigdalina y la apnea obstructiva de sueño no fue tan frecuente, encontrándose solo en cinco de catorce pacientes, de los cuales solamente uno desarrolló neumatía crónica y deterioro ventilatorio importante, requiriendo colocación de traqueostomía.

La afección ocular secundaria a opacidad corneal por depósitos de GAGs se reportó en nueve de catorce pacientes, de los cuales solo tres conservaban la agudeza visual. Se ha reportado que el daño ocular en los pacientes con MPS II es distinto a otras MPS, sin desarrollar opacidad corneal, presentando glaucoma, neuropatía óptica, papiledema o degeneración de retina ^(7,37,38), sin embargo en este estudio, los niños con MPS II aún no presentaban complicaciones oculares asociadas a la patología de base. Un paciente se reportó con secuelas de úlcera corneal asociada a un proceso infeccioso.

A diferencia de las mucopolisacaridosis, el paciente con enfermedad de Gaucher Tipo III presentó alteración neurológica con retraso en el neurodesarrollo y regresión de los hitos obtenidos, pérdida de control de tronco y regresión de la deambulación, hipotonía generalizada e hiperreflexia. El resto de manifestaciones fueron gastrointestinales con hepatoesplenomegalia, bicitopenia y neumonías de repetición. Aunque el deterioro neurológico y las citopenias fueron significativas, a pesar de no contar inicialmente con el tratamiento, no ha desarrollado otras manifestaciones descritas para esta patología, como alteraciones óseas, cardiovasculares, hipertensión pulmonar o daño pulmonar ⁽²⁵⁾. Pastores MD, et al., 2018, reportaron buena respuesta a la TRE en enfermedad de Gaucher Tipo III, pero sin poder definir la respuesta a nivel neurológico y el pronóstico a largo plazo, sin embargo en nuestro paciente sí hubo mejoría en toda la sintomatología, incluyendo la regresión de los hitos del desarrollo y la deambulación ⁽²⁵⁾.

Para evaluar la calidad de vida utilizamos el cuestionario SF36, que incluyó varios rubros de la vida cotidiana y la funcionalidad de los pacientes. Todos presentaron manifestaciones osteomusculares. Las patologías con mayor afección en la función física fueron la MPS I y II. El rol físico presentó poco compromiso. Al igual que la función física, las patologías afectadas fueron MPS I y II, encontrándose asociación entre el grado de afección de ambos rubros. A pesar de la afección musculoesquelética universal en los pacientes con mucopolisacaridosis, el tiempo de evolución y la progresión difieren entre cada uno. Se reporta en la literatura daño temprano con limitación tanto para la deambulación como para movimientos de pinza fina en las MPS I y II ^(5,7). En cambio, en la

MPS VI el grado de afección ósea depende de el fenotipo de presentación, en el caso de nuestros pacientes no son de rápida progresión por lo que aún no presentan deterioro importante en este rubro ⁽⁴²⁾. Por otro lado, en la MPS IV predominan las deformidades musculoesqueléticas de aparición temprana; sin, embargo la limitación de la actividad física se aprecia en etapas mas tardías de la enfermedad, como describieron Regier et al., 2013, coincidiendo con las manifestaciones de nuestros pacientes, en los que aún no se ven limitadas ni la función física, ni el rol físico ⁽³⁹⁾.

La vitalidad fue el otro aspecto con mayor compromiso en conjunto con la función física, afectando a doce de catorce pacientes. La mayoría refirió cierto grado de cansancio, aunque no disminuyeron las actividades físicas habituales. Sin embargo, en los pacientes con mayor deterioro en el rol físico se asoció a la disminución de vitalidad, coincidiendo con lo reportado por Hendriksz et al., 2016, donde encontraron la fatiga como un factor agravante para la calidad de vida, sin embargo se necesitan mas estudios, ya que probablemente sea multifactorial por complicaciones pulmonares, cardíacas, entre otras ⁽³¹⁾.

Se reportó alteración en la salud mental de diez pacientes, sin embargo solo tres de ellos presentaron disminución de las actividades cotidianas asociadas a deterioro en el estado de ánimo (evaluadas en el rol emocional). Las patologías afectadas fueron la MPS I en 66.6% y la MPS II en 25%. La valoración fue subjetiva por la interpretación de los papás, ya que los pacientes que presentaron afección, tuvieron mayor deterioro neurológico y eran cuidador dependientes, con comunicación limitada.

Finalmente el compromiso que presentaron los pacientes con el daño emocional y físico se evaluó en el rubro de función social, el cual fue el menos afectado, a pesar de los resultados individuales, reportándose alteración solo en cuatro de los catorce pacientes (28.4%).

Tanto las manifestaciones emocionales (tristeza, depresión, ansiedad), como los trastornos del comportamiento y del sueño son frecuentes. Aún cuando se encontró un alto porcentaje de afección, la salud mental sigue siendo infravalorada. En la literatura no se reporta como parte de las manifestaciones de las patologías, se estudia solamente en el contexto de calidad de vida ⁽³¹⁾. Está claro que necesitamos dar mayor importancia a estos aspectos para detectar y poder mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

El nivel de dolor se evaluó con dos herramientas en cada paciente, con el cuestionario SF36 y el cuestionario Non-communicating Children's Pain Checklist-Revised (NCCPC-R) o Faces Pain Scale, variando los resultados de presencia de dolor de 50% contra 35.7% de la totalidad de pacientes. Sin embargo al separarlas por patologías, el grado de afección fue similar, con presencia de dolor en todos los pacientes con MPS I, seguido de MPS IV, VI y finalmente MPS II. Hendriksz et al., comparó varias herramientas para la evaluación de dolor. Al estudiar NCCPC-R encontró que los pacientes con mayor deterioro neurológico presentaban niveles mas altos de dolor. También señaló la posibilidad de sesgo por la interpretación de los padres, ya que pudieron considerar manifestaciones propias de la enfermedad (MPS) como expresiones de dolor ⁽³¹⁾. El paciente con enfermedad de Gaucher no refirió dolor, probablemente secundario a la TRE, ya que en la literatura se reportan crisis óseas, dolor y fracturas como manifestaciones frecuentes, deteriorando la calidad de vida de estos pacientes ^(45,46).

De forma integral la salud general se evaluó con la apreciación de los padres, sin tomar en cuenta la de los pacientes. Todos reportaron alteración en distintos grados. Se observó que la mayoría de los papás que consideraron deterioro grave en este rubro, coincidió con los que presentaron afección grave en la función física, principalmente de los que eran cuidador dependiente, mientras que los papás de pacientes con auto cuidado preservado consideraban una afección leve o incluso que no se veía afectada la salud general. De las manifestaciones que condicionaron pérdida de independencia fueron la disminución de agudeza visual, la hipoacusia y de forma mas importante el deterioro neurológico con regresión en el neurodesarrollo.

Se realizó este estudio con el objetivo de describir la calidad de vida de nuestros pacientes con enfermedades de depósito lisosomal con terapia de reemplazo enzimático. Resultó ser una tarea difícil, ya que la calidad de vida es un concepto multidimensional, donde no todos los rubros pueden ser objetivos y medibles cuantitativamente. Es decir, a pesar de tener deterioro en algunas funciones, no todos los pacientes o familiares les darán la misma apreciación, por lo que el impacto físico, social y emocional pueden no estar relacionados.

6. CONCLUSIONES

Las EDL son un amplio grupo de patologías hereditarias poco comunes, progresivas y multisistémicas, con inicio y evolución clínica variables. En general tienen un pronóstico sombrío, disminuyendo la esperanza de vida entre la primera y la quinta década. Dicho pronóstico dependerá propiamente del tipo de patología, de la edad del diagnóstico y el tratamiento disponible, ya que el único encaminado a limitar, e incluso revertir el daño, es la TRE. Sin embargo, no todas las EDL cuentan con esta terapia.

1. Se realizó un estudio en el que se incluyeron catorce pacientes con enfermedades lisosomales del HRAEB y del HEPL tratados con terapia de reemplazo enzimático, con el objetivo de describir la calidad de vida. De los catorce pacientes tres tenían diagnóstico de MPS I (Sx Hurler), cuatro de MPS II (Sx Hunter), tres de MPS IVA (Morqui A), tres de MPS VI (Maroteaux- Lamy) y uno con enfermedad de Gaucher, predominando el sexo masculino en 57.1%.

2. Se incluyeron diez pacientes originarios del estado de Guanajuato, tres de San Luis Potosí y uno de Michoacán, el 50% con condiciones socio-demográficas deficientes (sin servicios básicos de urbanización o hacinamiento).

3. La totalidad de los pacientes tuvieron deterioro en la calidad de vida, la mayoría con afección moderada (diez de catorce). De los rubros evaluados predominó la alteración en la función física, vitalidad y salud mental.

4. En cuanto a la salud física y el rol físico las patologías con compromiso grave fueron MPS I y MPS II. La vitalidad tuvo afección moderada en seis de los pacientes, sin repercutir en las actividades cotidianas, sin embargo en aquellos que tuvieron afección grave, si presentaron deterioro en la función social.

5. La salud mental se vio comprometida en diez de los catorce pacientes, siendo grave y afectando las actividades diarias en tres de ellos. Las patologías con afección severa tenían diagnóstico de MPS I y MPS II. Tanto el rol físico y el emocional, como la función social no fue comprometida en la mayoría de nuestros pacientes (once y diez respectivamente).

6. El 50% presentó dolor, la patología mas afectada fue la MPS I, con presencia de dolor en todos los pacientes, seguido de MPS IVA, VI y finalmente MPS II. El paciente con enfermedad de Gaucher no refirió dolor.

7. Los sistemas afectados fueron osteomuscular, neurológico, cardiovascular, respiratorio, oftalmológico y otorrinolaringológico. Todos los pacientes presentaron complicaciones osteomusculares, predominando la rigidez articular, disostosis múltiple, displasia acetabular, escoliosis, síndrome de túnel carpiano y mano en garra, solo tres pacientes con pérdida de deambulación. Las manifestaciones neurológicas fueron variables, afectando a 92.8% de los pacientes (trece de catorce), sin embargo al momento del estudio solo cuatro pacientes tuvieron compromiso neurológico severo asociado a atrofia de parénquima cerebral. Las complicaciones cardiovasculares se presentaron en el 85.7% de pacientes (doce de catorce), con daño e insuficiencia valvular en diez de los afectados. Las manifestaciones otorrinolaringológicas y oftalmológicas se encontraron en 78.5% (once de catorce) y 64.2% (nueve de catorce) pacientes respectivamente, de los cuales desarrollaron hipoacusia cinco, obstrucción de vía aérea tres (requiriendo traqueostomía en un caso) y disminución de agudeza visual seis pacientes. A pesar de las infecciones respiratorias frecuentes y la obstrucción de vía aérea solo se desarrollo neumopatía crónica en un caso.

8. De todas las manifestaciones descritas, aquellas que se asociaron a deterioro en la salud general fueron el compromiso neurológico severo, la disminución de agudeza visual y la hipoacusia.

9. En nuestro estudio, la TRE modificó la historia natural de la enfermedad en algunos de los casos, disminuyendo o revirtiendo complicaciones en cinco de los catorce pacientes.

10. Podemos concluir que los casos de mayor deterioro en calidad de vida, tanto en los pacientes, como en los familiares, fueron los que presentaron pérdida de independencia, ya sea para traslado, actividades cotidianas o auto cuidado. Sin embargo, no significa que no haya progresión de la enfermedad en los demás pacientes, se encuentran en una etapa de la enfermedad donde la adaptación o el grado de alteración en las actividades cotidianas, no es tan significativo. Eventualmente la progresión del daño y el deterioro general terminarán afectando algún aspecto de la vida, de ahí la importancia de incrementar el conocimiento del contexto en que se encuentran los pacientes y preparar a los familiares cuando se prevea mayor progresión.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez LC, Herrera RR, Roman JZ, Martínez AP, García AC. Enfoque simplificado para el diagnóstico de enfermedades lisosomales en niños. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 27];81(4):143–53. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=52848>
2. Wilcox WR. Lysosomal storage disorders: the need for better pediatric recognition and comprehensive care. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2004 May 1 [cited 2022 Jan 27];144(5):S3–14. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(04\)00094-0/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(04)00094-0/fulltext)
3. Marsden D, Levy H. Newborn Screening of Lysosomal Storage Disorders. *Clinical Chemistry*. 2010 Jul 1;56(7):1071–9.
4. Wenger DA, Coppola S, Liu S-L. Insights Into the Diagnosis and Treatment of Lysosomal Storage Diseases. *Archives of Neurology* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Jan 27];60(3):322–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/783818>
5. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría* [Internet]. 2016 Jul;87(4):295–304. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0370410615002582>
6. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, Dickersin GR, Gebhardt MC, Rosenthal DI, et al. Clinical and Biochemical Manifestations of Hyaluronidase Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 1996 Oct 3;335(14):1029–33.
7. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301451/>
8. McKusick VA. The nosology of the mucopolysaccharidoses. *The American Journal of Medicine* [Internet]. 1969 Nov 1 [cited 2022 Jan 27];47(5):730–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0002934369901673>
9. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2022 Jan 27];171(6):911–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22234477/>
10. Muñoz-Rojas MV, Bay L, Sanchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello JF, et al. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *Journal of Inherited Metabolic Disease* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Jan 27];34(5):1029–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21541721/>
11. Luisa Bay D. La MPS-II (OMIM 309900) se debe a la deficiencia de la enzima idu- Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter Guideline for diagnosis, follow-up and treatment of mucopolysaccharidoses type II or Hunter disease. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2011;109(2). Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2011/v109n2a21.pdf>
12. Obando FS, Montoya IZ. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Universitas Medica* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jan 27];48(2):166–74. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018666010>
13. Wijburg FA, Węgrzyn G, Burton BK, Tylki-Szymańska A. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*. 2013 Feb 6;102(5):462–70.
14. Concolino D, Deodato F, Parini R. Enzyme replacement therapy: efficacy and limitations. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018 Nov;44(S2).

15. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. *International journal of molecular sciences* [Internet]. 2017;18(2):441. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28218669>
16. Ks H, Me L, Cr S, E S. Gaucher Disease: Mutation and Polymorphism Spectrum in the Glucocerebrosidase Gene (GBA) [Internet]. *Human mutation*. 2008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18338393/>
17. Stirnemann J, Vigan M, Hamroun D, Heraoui D, Rossi-Semerano L, Berger MG, et al. The French Gaucher's disease registry: clinical characteristics, complications and treatment of 562 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 1];7(1):77. Available from: <https://rd.springer.com/article/10.1186/1750-1172-7-77>
18. Sidransky E. Gaucher Disease: Insights from a Rare Mendelian Disorder. *Discovery medicine* [Internet]. 2012 Oct 1;14(77):273–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4141347/>
19. Grabowski GA, Zimran A, Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American Journal of Hematology*. 2015 Jun 22;90:S12–8.
20. Liu G, Boot B, Locascio JJ, Jansen IE, Winder-Rhodes S, Eberly S, et al. Specifically neuropathic Gaucher's mutations accelerate cognitive decline in Parkinson's. *Annals of Neurology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2022 Jan 29];80(5):674–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27717005/>
21. Abdelwahab M, Blankenship D, Schiffmann R. Long-term follow-up and sudden unexpected death in Gaucher disease type 3 in Egypt. *Neurology Genetics*. 2016 Feb 25;2(2):e55.
22. Stone WL, Hajira Basit, Master SR. Gaucher Disease [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448080/>
23. Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, Cole JA, Yeh M, Weinreb NJ. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *British Journal of Haematology* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2022 Jan 30];147(4):561–70. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2774157/>
24. Serratrice C, Carballo S, Serratrice J, Stirnemann J. Imiglucerase in the management of Gaucher disease type 1: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* [Internet]. 2016 Oct 14;11:37–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5072572/>
25. Cantillo J de J, Gerardo Rojas W. Enfermedad de Fabry Descripción de un caso y su evolución en terapia de reemplazo enzimático. *Acta Medica Colombiana* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Jan 27];39(2):202–6. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482014000200017
26. Bernardes TP, Foresto RD, Kirsztajn GM. Fabry disease: genetics, pathology, and treatment. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66(suppl 1):s10–6.
27. Germain DP. Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 2010;5(1):30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009617/>
28. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, et al. Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatric Research* [Internet]. 2008 Nov 1;64(5):550–5. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr2008241>
29. Desnick RJ. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Annals of Internal Medicine*. 2003 Feb 18;138(4):338.
30. Hu J, Zhu L, He J, Li D, Kang Q, Jin C. The usage of enzyme replacement treatments, economic burden, and quality of life of patients with four lysosomal storage diseases in Shanghai, China. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2021 Aug 31;10(3):190–7.
31. Hendriksz CJ, Berger KI, Lampe C, Kircher SG, Orchard PJ, Southall R, et al. Health-related quality of life in mucopolysaccharidosis: looking beyond biomedical issues. *Orphanet*

- Journal of Rare Diseases [Internet]. 2016 Aug 26 [cited 2022 Feb 16];11(1):119. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27561270/>
32. Sigurdardottir S, Bjerkely B, Jenssen TG, Mathisen P, von der Lippe C, Ørstavik K, et al. The impact of demographic and clinical characteristics on the trajectories of health-related quality of life among patients with Fabry disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021 Oct 12;16(1).
 33. Cleary MA, Wraith JE. The presenting features of mucopolysaccharidosis type IH (Hurler syndrome). *Acta Paediatr* [Internet]. 1995 [citado el 30 de diciembre de 2022];84(3):337–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7780260/>
 34. Vijay S, Ed Wraith J. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I: Clinical features in attenuated mucopolysaccharidosis I. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007;94(7):872–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2005.tb02004.x>
 35. Bredenkamp JK, Smith ME, Dudley JP, Williams JC, Crumley RL, Crockett DM. Otolaryngologic manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1992 [citado el 30 de diciembre de 2022];101(6):472–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1610064/>
 36. Roubicek M, Gehler J, Spranger J. The clinical spectrum of alpha-L-iduronidase deficiency. *Am J Med Genet* [Internet]. 1985;20(3):471–81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3922223/>
 37. Seo J-H, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosuga M. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Mol Genet Metab Rep* [Internet]. 2020 [citado el 30 de diciembre de 2022];24(100630):100630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775211/>
 38. Holt J, Poe MD, Escolar ML. Early clinical markers of central nervous system involvement in mucopolysaccharidosis type II. *J Pediatr* [Internet]. 2011 [citado el 30 de diciembre de 2022];159(2):320-6.e2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530981/>
 39. Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis Type IVA. En: *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021.
 40. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 1996 [citado el 31 de diciembre de 2022];19(3):357–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8803780/>
 41. Mikles M, Stanton RP. A review of Morquio syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* [Internet]. 1997 [citado el 31 de diciembre de 2022];26(8):533–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9267552/>
 42. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2010;5(1):5. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-5-5>
 43. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* [Internet]. 2001;18(4):282–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.1190>
 44. Thorne JA, Javadpour M, Hughes DG, Wraith E, Cowie RA. Craniovertebral abnormalities in type VI mucopolysaccharidosis (maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery* [Internet]. 2001;48(4):849–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00006123-200104000-00031>
 45. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. 1993 [citado el 25 de enero de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301446/>
 46. Franco-Ornelas S, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2010;48(2):167–86. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745507010>

8. ANEXOS

Anexo 1. Cuestionario SF-36

CLÍNICA DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

Cuestionario de calidad de vida para pacientes con Enfermedad Lisosomal

(Basado en el Cuestionario de Salud SF-36)

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

Diagnóstico: _____ Expediente: _____

Nombre del encuestado: _____ Parentesco: _____

I. MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. ¿Cómo diría que es la salud actual de su hijo, comparada con la de hace un año?

1. Mucho mejor ahora que hace un año
2. Algo mejor ahora que hace un año
3. Más o menos igual que hace un año
4. Algo peor ahora que hace un año
5. Mucho peor ahora que hace un año

II. LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE SE PODRÍAN HACER EN UN DÍA NORMAL.

2. La salud actual de su hijo ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, sostener objetos pesados, o participar en juegos intensos?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

3. La salud actual de su hijo ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover objetos, lanzar objetos o caminar más de una hora?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

4. La salud actual de su hijo ¿le limita para coger o sostener sus juguetes?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

5. La salud actual de su hijo ¿le limita para subir varios escalones?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

6. La salud actual de su hijo ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

7. La salud actual de su hijo ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

8. La salud actual de su hijo ¿le limita para realizar una caminata intensa?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

9. La salud actual de su hijo ¿le limita para caminar ligeramente?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

10. La salud actual de su hijo ¿le limita para dar unos cuantos pasos?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

11. La salud actual de su hijo ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

0. Sí, le limita mucho 1. Sí, le limita un poco 2. No, no le limita nada

III. LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN EL DESARROLLO DE ACTIVIDADES COTIDIANAS DE SU HIJO

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al juego o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

0. Si 1. No

13. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo o jugó menos de lo que le gusta hacer, a causa de su salud física?

0. Si 1. No

14. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que dejar de hacer alguna de sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

0. Si 1. No

15. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo dificultad para desarrollar sus actividades cotidianas o le costaron más de lo normal, a causa de su salud física?

0. Si 1. No

16. Durante las últimas 4 semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al juego o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

0. Si 1. No

17. Durante las últimas 4 semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

0. Si 1. No

18. Durante las últimas 4 semanas, ¿disfrutó de sus actividades cotidianas como de costumbre a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido o nervioso)?

0. Si 1. No

19. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

0. Nada 1. Un poco 2. Regular 3. Bastante 4. Mucho

20. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Algunas veces 3. Sólo alguna vez 4. Nunca

IV. LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MAS A COMO SE HA SENTIDO SU HIJO.

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las últimas 4 semanas?

0. Sí, muchísimo 1. Sí, mucho 2. Sí, moderado 3. Sí, un poco 4. Sí muy poco 5. No, ninguno

22. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado el desarrollo de sus actividades habituales (incluidas las de dentro y fuera de casa)?

0. Mucho 1. Bastante 2. Regular 3. Un poco 4. Nada

23. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

0. Nunca 1. Sólo alguna vez 2. Algunas veces 3. Muchas veces 4. Casi siempre 5. Siempre

24. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía?

0. Nunca 1. Sólo alguna vez 2. Algunas veces 3. Muchas veces 4. Casi siempre 5. Siempre

25. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió agotado?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Muchas veces 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca

26. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió cansado?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Muchas veces 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca

27. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Muchas veces 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca

28. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Muchas veces 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca

29. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

0. Siempre 1. Casi siempre 2. Muchas veces 3. Algunas veces 4. Sólo alguna vez 5. Nunca

30. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

0. Nunca 1. Sólo alguna vez 2. Algunas veces 3. Muchas veces 4. Casi siempre 5. Siempre

31. Durante las últimas 4 semanas, ¿Cuánto tiempo se sintió feliz?

0.Nunca 1. Sólo alguna vez 2. Algunas veces 3. Muchas veces 4. Casi siempre 5. Siempre

V. POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES

32. Creo que mi hijo enferma más fácilmente que otras personas.

0.Totalmente cierta 1. Bastante cierta 2. No lo sé 3. Bastante falsa 4. Totalmente falsa

33. Creo que la salud de mi hijo va a empeorar

0.Totalmente cierta 1. Bastante cierta 2. No lo sé 3. Bastante falsa 4. Totalmente falsa

34. Mi hijo es tan sano como otros niños

0.Totalmente falsa 1. Bastante falsa 2. No lo sé 3. Bastante cierta 4. Totalmente cierta

35. La salud de mi hijo es excelente

0.Totalmente falsa 1. Bastante falsa 2. No lo sé 3. Bastante cierta 4. Totalmente cierta

VI. MARQUE SOLO UNA RESPUESTA

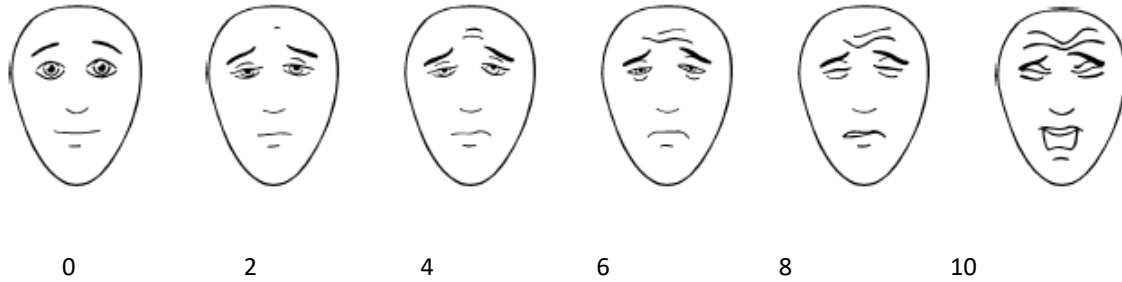
36. En general, usted diría que la salud de su hijo es:

0.Mala 1. Regular 2. Buena 3. Muy Buena 5. Excelente

Dimensión	Función física	Rol físico	Rol emocional	Función social	Dolor	Vitalidad	Salud mental	Salud general	Total
Ítems	2-11	12-15	16-18	19-20	21-22	23-26	27-31	32-36	2-36
Puntaje máximo (100%)	20	4	3	8	9	20	25	21	110
Sumatoria									
Porcentaje									

Interpretación: <50% Afección grave, 50-90% Afección moderada, >90% Afección leve

Anexo 2. Faces Pain Scale



Interpretación subjetiva: 0 sin dolor- 10 muchísimo dolor.

Anexo 3. Non- communicating Children's Pain Checklist- Revised (NCCPC-R)

Lista de comprobación para el dolor de niños no verbales – Revisada (Non-communicating Children's Pain Checklist – Revised (NCCPC-R)*)

* Con el agradecimiento a los autores de la Versión 01.2004: Lynn Ewan, Patrick McGrath, Allen Finley y Carol Camfield, que autorizaron oficialmente esta traducción en Febrero de 2019

Traductores: Juan Ignacio Gómez Iruretagoyena (jgomez@unizar.es), Escuelas Universitarias "Gimbernat-Castabona",
Sociedad Agraria Álvarez (socio@agraria.com) CEE "Ángel de la Guarda" ASPACE-ASTURIAS.

0: NUNCA 1: UN POCO 2: DE VEZ EN CUANDO 3: MUY A MENUDO NA: NO APLICABLE

I. Expresión Verbal:

1. Gruñido, queja, gemido (sonido suave)	0	1	2	3	NA
2. Llanto (sonido moderadamente fuerte)	0	1	2	3	NA
3. Grito (sonido muy fuerte)	0	1	2	3	NA
4. Sonido o palabra específica para mostrar dolor (Ej. expresión, grito o alarido)	0	1	2	3	NA

II. Actitud Social:

5. No colaborador, irritable, infeliz	0	1	2	3	NA
6. Aislado, menor interacción con los otros	0	1	2	3	NA
7. Busca consuelo, acercamiento personal y corporal	0	1	2	3	NA
8. Dificil de distraer, no es posible satisfacerle o serenarle	0	1	2	3	NA

III. Expresión Facial:

9. Ceño fruncido	0	1	2	3	NA
10. Cambio en los ojos: incluye ojos semicerrados, fruncidos o muy abiertos	0	1	2	3	NA
11. Puchero, baja el ángulo de la boca, sin sonrisa	0	1	2	3	NA
12. Labios fruncidos, apretados, haciendo pucheros o temblando	0	1	2	3	NA
13. Brruxa o aprieta la mandíbula, mastica o seca la lengua	0	1	2	3	NA

IV. Actividad:

14. No se mueve, menos activo, tranquilo	0	1	2	3	NA
15. Nervioso, agitado, inquieto	0	1	2	3	NA

V. Cuerpo y Extremidades:

16. Hipotónico, flácido	0	1	2	3	NA
17. Rígido, espástico, tenso	0	1	2	3	NA
18. Señala o toca la zona del cuerpo que le duele	0	1	2	3	NA
19. Protege la zona del cuerpo que le duele o no deja que se le toque	0	1	2	3	NA
20. Retrocede, se echa hacia atrás, se aleja, sensible al tacto	0	1	2	3	NA
21. Adopta una postura para mostrar dolor (Ej. cabeza hacia atrás, brazos hacia abajo, se acurruca, etc)	0	1	2	3	NA

VI. Fisiología:

22. Tiembla	0	1	2	3	NA
23. Cambio de coloración, palidez	0	1	2	3	NA
24. Sudor, transpira	0	1	2	3	NA
25. Lágrimas	0	1	2	3	NA
26. Inspiración intensa, jadeo	0	1	2	3	NA
27. Apnea, aguantando la respiración	0	1	2	3	NA

VII. Alimentación y Sueño:

28. Come menos, falta de apetito	0	1	2	3	NA
29. Aumento del sueño, somnoliento	0	1	2	3	NA
30. Falta de sueño	0	1	2	3	NA

RESUMEN DE Puntuación:

Categoría:	I	II	III	IV	V	VI	VII	Total
Puntuación:								

Interpretación: 7 o más puntos totales tiene dolor, 6 o menos no tiene dolor.

Anexo 4. Carta de consentimiento informado y asentimiento informado

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **Calidad de vida en enfermedades de depósito lisosomal con terapia de reemplazo enzimático.**

Número de protocolo: _____

Lugar: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío/ Hospital de Especialidades Pediátrico de León

Dirección: Blvd. Milenio No 130, San Carlos la Roncha, León Guanajuato, C.P. 37660/ Blvd. Juan Alonso de Torres Pte. No. 4735, San José de Potrero, León Guanajuato, C.P. 37675.

Investigadoras: Dra. Mónica Norméndez Martínez, Dra. Liard Itxue Bocanegra Jiménez.

Teléfono del investigador: 477 2337906

Introducción.

Las enfermedades de depósito lisosomal como la mucopolisacaridosis, enfermedad de Gaucher o enfermedad de Fabry que tiene su hijo (a), son enfermedades poco comunes, donde puede haber daño a muchos órganos y sistemas, con progresión diferente de acuerdo al tipo de enfermedad, de cuando se realice el diagnóstico y del tratamiento que pueda recibir. Entre las complicaciones más comunes son retardo en el desarrollo neurológico, en el aprendizaje, alteraciones en el comportamiento y en el estado de ánimo; alteraciones de los músculos, huesos y de articulaciones; dolor e inmovilidad; daño pulmonar, infecciones pulmonares de repetición, falla cardíaca y en menor frecuencia falla renal.

El pronóstico y los años que vivirán varía mucho entre las distintas enfermedades e incluso entre los pacientes de la misma enfermedad, sin embargo, se ha observado que la mayoría presentan deterioro en la calidad de vida. La calidad de vida es un concepto complejo donde se ven involucradas la salud física, el estado fisiológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales y las relaciones que tenga el paciente con su entorno. Para determinar la calidad de vida en pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático del Hospital Regional de Alta Especialidad y del Hospital de Especialidades Pediátrico de León, queremos realizar este estudio. También queremos describir el aspecto donde presenten mayor deterioro, es decir, en lo físico, emocional, social, vitalidad o dolor, y si es posible compararla con la situación en que se encontraba al inicio del tratamiento.

Este documento es para invitar a su hijo o hija a participar en este estudio de investigación, que nos servirá para saber si hay deterioro en la calidad de vida en pacientes que se encuentran recibiendo terapia de reemplazo enzimático en el HRAEB o HEPL.

En este documento se le explicara de que trata el estudio para que pueda tomar una decisión informada sobre si quiere que su hijo o hija participe en el estudio. Es muy importante que lea cuidadosamente y aclare sus dudas antes de tomar una decisión, si usted desea puede comentarlo con quien considere necesario como su médico tratante, familiares o preguntar directamente al personal de estudio, quienes ayudaran a resolver cualquier duda.

Después de leer y de que todas las preguntas que tenga hayan sido contestadas, se le pedirá que firme este documento para que su hijo o hija pueda participar en el estudio.

La decisión de participar es completamente voluntaria y es libre de elegir si quiere que su hijo o hija participen en el estudio. Además, si ustedes o su hijo deciden que ya no quieren seguir participando, puede retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que explicar las razones. Si decide que ya no quiere participar en el estudio, aunque haya firmado, no cambiará la atención médica que su hijo o hija recibe en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB) o en el Hospital de Especialidades Pediátrico de León (HEPL).

Propósito del estudio

Este estudio servirá para conocer la calidad de vida de pacientes con enfermedades de depósito lisosomal con terapia de reemplazo enzimático, determinar las áreas con mayor afectación y las principales complicaciones que presentan.

¿Qué sucederá durante el estudio de investigación?

1. Para obtener los datos se realizará revisión del expediente clínico de cada paciente, incluyendo historia clínica, evolución, estudios diagnósticos de subespecialidades y evaluaciones previas de calidad de vida.
2. Se realizará estudio de calidad de vida mediante la aplicación de un cuestionario, en una sola ocasión.
3. Se realizará estudio del nivel de dolor, mediante un cuestionario o una escala visual de acuerdo a la posibilidad de comunicación de su hijo o hija, en una sola ocasión.

¿Participar en esta investigación tiene riesgos para mi hijo(a)?

Hacer este estudio no representa ningún riesgo, ya que solamente se aplicarán cuestionarios. No se realizará ningún estudio médico, ni otra intervención.

¿Participar en esta investigación tiene beneficios para mi hijo(a)?

La participación de su hijo o hija en este estudio no modificará la progresión de la enfermedad ya que no habrá cambios en el tratamiento. Sin embargo, se podrá tener conocimiento más amplio sobre la condición general de su hijo o hija en cuanto a su calidad de vida y los aspectos en los que podría haber terapia complementaria, como rehabilitación, manejo de dolor, terapia emocional, entre otros.

Los resultados se darán a conocer a su médico tratante, en caso de ser posible alguna intervención.

¿Participar en el estudio es voluntario?

Sí, la participación de su hijo o hija en este estudio de investigación es decisión de sus padres y del paciente que este en posibilidades de comprender. Sus padres pueden decidir que su hijo o hija participe o cambiar de opinión y después retirarse del estudio. No habrá ninguna penalidad y ni usted ni su hijo o hija perderán ningún beneficio que reciba ahora o que tenga necesidad de recibir en el HRAEB o en el HEPL.

Costo de la participación.

No habrá ningún costo por participar en este estudio.

¿Me pagarán porque mi hijo(a) participe en este estudio?

No recibirá ningún pago porque su hijo o hija participe en este estudio

Si participo en este estudio de investigación, ¿Cómo se protegerá la privacidad de mi hija o hijo?

Todos los datos de su hijo o hija recabados serán sólo conocidos por sus médicos tratantes, por el personal de salud que lo atiende y por los investigadores del estudio. Todos los registros que identifican a cada participante se mantendrán de forma estrictamente confidencial en todo momento, sin embargo, tendrán que estar disponibles para los miembros del Comité de Ética en Investigación del HRAEB y las Autoridades Médicas Regulatorias.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, los investigadores del estudio tomarán las medidas necesarias para proteger la información personal de su hijo o hija, y no incluirá su nombre en publicaciones o divulgación. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de su hijo o hija, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

¿A quién podré contactar si tengo preguntas o acerca de mis derechos?

Antes de firmar este documento, deberá aclarar todas sus dudas ya sea con el equipo de estudio o su médico tratante. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada

completamente o si no entiende la respuesta, por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, por favor no dude en preguntarle a la Dra. Mónica Irad Norméndez Martínez, médico genetista del HRAEB o Dra. Liard Itxue Bocanegra Jiménez residente de especialidad de pediatría en el teléfono 4772337906.

Firme este formato hasta que usted haya tenido la oportunidad de hacer preguntas y de que haya obtenido respuestas satisfactorias a todas sus preguntas.

Este Consentimiento ha sido revisado por las Comisiones de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Marcar con una X si se cumplió con lo que se menciona.

_____ He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el personal de la investigación el (Fecha) _____ la hora (si es necesario) _____ (la hora es necesaria solamente si la información y el consentimiento fueron entregados el mismo día.)

_____ He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

_____ He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a satisfacción.

_____ Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Entiendo que recibiré un duplicado firmado y fechado de este documento.

Papá del participante:

Nombre y apellidos: _____

Firma o huella dactilar: _____

Fecha: _____

Mamá del participante:

Nombre y apellidos: _____

Firma o huella dactilar: _____

Fecha: _____

Representante o tutor legal (sólo si aplica):

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Primer testigo:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Relación con el participante: _____

Domicilio: _____

Segundo testigo:

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Relación con el participante: _____

Domicilio: _____

Investigador del estudio y/o responsable de llevar a cabo el proceso de consentimiento informado:

He explicado al (la) participante este estudio de investigación. He respondido a todas las preguntas del participante,

Nombre y apellidos: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Matrícula o cédula o sello: _____

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: **Calidad de vida en enfermedades de depósito lisosomal con terapia de reemplazo enzimático.**

Número de protocolo: _____

Lugar: Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío/ Hospital de Especialidades Pediátrico de León

Investigadoras: Dra. Mónica Norméndez Martínez, Dra. Liard Itxue Bocanegra Jiménez.

Con esta carta queremos invitarte a participar en un estudio que va a servir para conocer la calidad de vida de niños y adolescente que se encuentra tratados con terapia de reemplazo enzimático, es decir cómo te sientes físicamente, emocionalmente, si tienes dificultad para hacer tareas cotidianas, como te sientes relacionándote con otras personas, en la escuela o la familia, si tienes dolor y que tanto afecta en tu vida.

Tu participación consistirá en contestar dos cuestionarios, uno sobre calidad de vida y otro sobre que tanto dolor tienes. No presentarás ningún riesgo, ni molestia física. Participarás en el estudio solamente en caso de que tú quieras hacerlo, aun si tu papá o mamá hayan dicho que puedes participar, si tu no quieres hacerlo, puedes decir que no. Es importante que sepas que, si ya no quieres continuar en el estudio, o no quieres responder alguna pregunta, no habrá ningún problema, es tu decisión.

Toda la información que nos digas y los datos que obtengamos serán confidenciales, esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas, ni los resultados de las encuestas. Las personas que conocerán la información serán las personas que están realizando la investigación y los doctores que te atienden en el hospital.

Si aceptas participar, te pido por favor que pongas una (X) en la línea de abajo que dice "Sí quiero participar" y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna (X), ni escribas tu nombre.

____ Sí quiero participar

Nombre: _____

Nombre y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha: a _____ de _____ de _____.

Observaciones:
