

# Una mirada imageneológica, fisiopatológica y actualizada de las enfermedades huérfanas, desde la perspectiva real del departamento del Tolima

Leidy Paola Céspedes Useche<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Leidy Paola Céspedes Useche\*; Universidad del Tolima; lpcspedesu@ut.edu.co

## Historia del Artículo:

Recibido el 12 de febrero de 2021

Aceptado el 4 de abril de 2021

On-line el 15 de abril de 2021

**Palabras Clave:** Mucopolisacáridos (MPS), Enfermedad de Fabry (EF), Enfermedad de Gaucher (EG), Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE).

**Keywords:** Mucopolysaccharides (MPS), Fabry Disease (EF), Gaucher Disease (EG), Enzyme Replacement Therapy (ERT).

## Resumen

Durante esta revisión descriptiva retrospectiva transversal se pretende establecer desde la prevalencia de dichas patologías hasta los principales factores sociodemográficos, las principales características clínicas y radiológicas, y establecer las principales asociaciones entre las enfermedades y los factores sociodemográficos, clínicos, radiológicos y supervivencia, en los pacientes reportados al SIVIGILA en el departamento del Tolima entre los años 2017 – 2018.

Las enfermedades huérfanas, se presentan en una pequeña parte de la población pero son crónicamente devastadoras, mortales y debilitantes a corto plazo, con etiologías múltiples, una de las principales son los cambios genéticos y herencias entre familiares; al ser enfermedades de poca prevalencia en la población los estudios e información de la misma es limitada, por lo que se decidió plasmar un estudio descriptivo sobre la caracterización sociodemográfica, clínica y radiológica de los pacientes en el departamento del Tolima, registrados dentro de plataforma de vigilancia epidemiológica SIVIGILA en el año 2017 y 2018.

En el departamento del Tolima no existe información alguna acerca de las enfermedades de depósito lisosomal tipo Mucopolisacaridosis y Enfermedad de Fabry y teniendo en cuenta lo expuesto acerca de ser un grupo de enfermedades que generan un alto costo al sistema sanitario, calculándose en promedio un total de 480.173 euros anuales, en lo que concierne a la terapia de reemplazo enzimático (3), a parte de los gastos proporcionados por los múltiples ingresos a las unidades de cuidados intensivos, hospitalizaciones y manejo interdisciplinar y además por ser una enfermedad crónica que no tiene cura, conlleva a que la familia de quien la padece genere otros tipos de gastos extras como desplazamiento a controles y cuidados en casa, en la mayoría de los casos las necesidades y dependencia de los afectados obliga a que se cuente con un cuidador constante, que frecuentemente es la madre o el padre proporcionando disminución en los ingresos en la familia. En la actualidad se cuenta en el departamento con una sola presentación de casos respecto a la Enfermedad de Gaucher.

De acuerdo a lo anterior surge la necesidad de estudiar y documentar la caracterización de este tipo de patologías en el departamento del Tolima, para conocer su comportamiento y responder: ¿Cuál es la prevalencia de la Mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry, Enfermedad de Gaucher; los principales factores sociodemográficos, clínicos y radiológicos; además de las principales asociaciones entre las enfermedades y los factores sociodemográficos, clínicos y radiológicos, y la supervivencia, en los pacientes reportados al SIVIGILA en el departamento del Tolima entre los años 2017 – 2018?

## Abstract

During this cross-sectional retrospective descriptive review, the aim is to establish from the prevalence of these pathologies to the main sociodemographic factors, the main clinical and radiological characteristics, and to establish the main associations between the diseases and the sociodemographic, clinical, radiological and survival factors in patients. reported to SIVIGILA in the department of Tolima between the years 2017 – 2018.

Orphan diseases occur in a small part of the population but are chronically devastating, fatal and debilitating in the short term, with multiple etiologies, one of the main ones being genetic changes and inheritance among relatives; Being illnesses of low prevalence in the population, the studies and information on it is limited, so it was decided to form a descriptive study on the sociodemographic, clinical and radiological characterization

of the patients in the department of Tolima, registered within the platform of SIVIGILA epidemiological surveillance in 2017 and 2018.

In the department of Tolima there is no information about lysosomal storage diseases such as Mucopolysaccharidosis and Fabry disease and taking into account the above about being a group of diseases that generate a high cost to the health system, calculating on average a total of 480,173 euros per year, with regard to enzyme replacement therapy (3), apart from the expenses provided by multiple admissions to intensive care units, hospitalizations and interdisciplinary management and also because it is a chronic disease that has no cure, leads the family of the person who suffers to generate other types of extra expenses such as travel to controls and care at home, in most cases the needs and dependence of those affected forces them to there is a constant caregiver, who is often the mother or father, providing a decrease in income in the family. Currently, the department has only one case presentation regarding Gaucher disease.

According to the above, the need arises to study and document the characterization of this type of pathologies in the department of Tolima, to know their behavior and answer, What is the prevalence of Mucopolysaccharidosis, Fabry's disease, Gaucher's disease; the main sociodemographic, clinical and radiological factors; in addition to the main associations between diseases and sociodemographic, clinical and radiological factors, and survival, in patients reported to SIVIGILA in the department of Tolima between the years 2017 - 2018 .

**\* Autor para correspondencia:**

Leidy Paola Cespedes Useche-Universidad del Tolima, e-mail: [lpcespedesu@ut.edu.co](mailto:lpcespedesu@ut.edu.co)

**Cómo citar:**

Céspedes. Una mirada imageneológica, fisiopatológica y actualizada de las enfermedades huérfanas, desde la perspectiva real del departamento del Tolima. S&EMJ. Año 2021; Vol. 2: 206-225.

## Objetivo

El objetivo del presente estudio es identificar la prevalencia de la Mucopolisacáridos, Enfermedad de *Fabry* y Enfermedad de *Gaucher* en el departamento del Tolima y su relación a nivel fitopatológico e imagenológico.

## Metodología

Se realizó un estudio tipo descriptivo retrospectivo, transversal de asociación, en el cual se utilizaron fuentes primarias para la obtención de la información a partir de la aplicación de un cuestionario en entrevista y fuente secundaria con la recolección de datos de las historias clínicas durante las entrevistas a cada uno de los pacientes. Los datos recolectados, se organizaron, ingresaron y procesaron a través del software *Statistical Package for the Social Sciences- SPSS- Versión 25* con licencia de la Universidad del Tolima, Epi Info. versión 7.2 software libre, Epidat versión 4.2.

## Conclusiones

- La prevalencia de las enfermedades de depósito lisosomal (MPS, EF, EG) en el departamento del Tolima es del 0,75 por cada 100.000 habitantes, predominando la enfermedad más en los hombres con una prevalencia de 0,91 por cada 100.000 hombres.
- En relación con el género el 54,5% son hombres y el 45,5% mujeres, con edad promedio de 21 años e Ibagué es el municipio del departamento con mayor número de casos notificados y el

63,6% eran del estrato II.

- El 90,9% no se identificaron con alguna etnia.
- El 100% de los pacientes tienen una educación formal de acuerdo con sus capacidades intelectuales.
- El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico a inicio de la TRE es de 18,5 meses.
- Todos los pacientes del estudio con enfermedad de Fabry tienen antecedente familiar de la enfermedad.
- Los pacientes con MPS presentaron signos de facies tosca al igual que hernia umbilical en el 100% de los casos, en la EG la hepatomegalia y esplenomegalia en la totalidad de los casos.
- Además, el 40% de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry no presentaron síntomas y/o signos.
- Los sistemas orgánicos más comprometidos en las MPS es el nervioso y esquelético, en la EF el sistema nervioso y renal; en la EG el hematológico. Dentro de los signos radiológicos, en las MPS la escoliosis, lordosis y cifosis fueron los signos más frecuentes;
- En la Enfermedad de Fabry el único signo radiológico fue el de la alteración de la sustancia blanca.
- En la Enfermedad de Gaucher deformidad en Matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur, al igual que infiltración de la médula ósea fémur.
- No se encontraron asociaciones entre las enfermedades y los factores sociodemográficos, clínicos, radiológicos que puedan ser interpretadas con certeza debido a una población muy pequeña.

- En términos de supervivencia (inicio de TRE) hay diferencias significativas entre los grupos del régimen de salud y entre los grupos de edad.

De acuerdo con la literatura, la epidemiología de las enfermedades de depósito lisosomal de manera agrupada puede afectar hasta 1/5.000 nacidos vivos (1) (2). Individualmente, son enfermedades de baja prevalencia. En la presente investigación se encontró para el departamento del Tolima una prevalencia muy baja de acuerdo con la notificación ante el Sistema de Vigilancia en Salud Pública- SIVIGILA en el período 2017 a 2018, de 0,75 por cada 100.000 habitantes, que es muy semejante a lo reportado a nivel mundial. En cuanto al comportamiento por el género, en las mujeres es de 0,89 por cada 100.000 mujeres y en hombre de 0,91 por cada 100.000 hombres, notándose dominio en el género masculino.

En relación con lo reportado hasta el momento a nivel mundial, que de todas estas enfermedades la más común es la enfermedad de Gaucher, seguida de la enfermedad de Fabry (2) (19) (40), en el presente estudio en el departamento del Tolima la más frecuente es la Enfermedad de Fabry (0,38 por cada 100.000 habitantes), seguida de las Mucopolisacaridosis (0,3 por cada 100.000 habitantes) y en último lugar la Enfermedad de Gaucher (0,23 por cada 100.000 habitantes).

Se evidenció que todos los pacientes con enfermedad de Fabry tenían antecedente familiar de la enfermedad y de ellos, el 80,0% era en la madre, en cuanto a la enfermedad de Gaucher, el 50,0% presentaban antecedente familiar y éste era en la madre, y por último, el 25,0% de las Mucopolisacaridosis presentaban el antecedente familiar, que de igual forma era en la madre; no se encontró literatura que contraste con lo hallado, pero se tiene documentado que en la mayoría de los errores congénitos del metabolismo, el patrón hereditario es autosómico recesivo, por lo tanto afecta a todos los grupos étnicos y género por igual con la excepción de tres de ellas entre las que está la Enfermedad de Fabry, cuya herencia está ligada al cromosoma X (1) (2) y según lo encontrado en los pacientes con la Enfermedad de Fabry en el departamento del Tolima, la mayoría presentaban un antecedente de dicha enfermedad en la madre.

Los signos más frecuentes en las MPS fueron facies tosca al igual que hernia umbilical con una presencia en el 100,0% de los casos, que aunque no se encontró un estudio en el que se reporte con porcentajes la frecuencia de la clínica en dichas enfermedades, sí se reporta en la literatura que las Mucopolisacaridosis presentan compromiso neurológico, facies tosca, hernias umbilicales e inguinales, entre otras (1).

De acuerdo a los sistemas orgánicos comprometidos en las enfermedades de depósito lisosomal se observó que los pacientes con MPS en su totalidad (4 casos) presentaron compromiso en el sistema nervioso y esquelético, siendo los signos más frecuentes

la hipoacusia y el retraso mental con el 100,0% sin existencia de caso alguno que presentara opacidad corneal, signo que no concuerda con lo argumentado en la teoría, en la cual se consigna que las MPS están caracterizadas por la deficiencia de la función catalítica de algunas de las enzimas lisosomales encargadas de la degradación de los mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (GAG) (dermatán sulfato, heparán sulfato o queratán sulfato), llevando a la acumulación en lisosomas de estos compuestos (28) (16) (2) (1) y por ende en los órganos, lo que favorece la aparición paulatina de complicaciones, entre ellas opacidad corneal con posterior pérdida de la visión(1).

Los pacientes con Enfermedad de Fabry no presentaron alteraciones del sistema respiratorio, hematológico y cardiovascular, pero si, del sistema nervioso y del renal que clínicamente se manifiestan por cefalea, neuropatía periférica y compromiso de la función renal, lo que coincide con la fisiopatología de la enfermedad que indica que la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A,) en esta enfermedad provoca acumulación de glicosfingolípidos que afectan diferentes tipos celulares entre ellos el endotelio vascular, células epiteliales, músculo liso en el sistema cardiovascular (cardiomiocitos), además del sistema nervioso y células epiteliales tubulares del riñón (10) (14), que clínicamente se caracteriza por acroparestesias (neuropatía periférica), daño renal progresivo, cardiomiopatía hipertrófica y accidentes cerebrovasculares (13)(10).

En ausencia de un miembro de la familia en un paciente con Enfermedad de Fabry, que haya recibido el diagnóstico del trastorno y que debido a manifestaciones clínicas no específicas y en ocasiones de no existencia de síntomas, el diagnóstico suele ser difícil y muchos casos no se diagnostican hasta la vida adulta (Edad promedio, 29 años), lo que contrasta con el presente estudio en donde el 80,0% de las edades de diagnóstico de la Enfermedad de Fabry estuvo entre 29 y 59 años, lo que se convierte en una causa que favorece el diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados.

La forma de presentación más frecuente en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 es la esplenomegalia indolora (2); en los pacientes con esta enfermedad en el departamento del Tolima, la hepatomegalia y esplenomegalia fueron los síntomas más comunes, los cuales se observaron en la totalidad de los casos, de igual forma ocurrió con el compromiso a nivel del sistema hematológico en donde se reflejó clínicamente con citopenia en el 100,0% de los pacientes y equimosis el 50,0%, como se ve en la teoría que informa que los pacientes con EG no neuropática, tipo 1, pueden presentar hepatomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, tendencia al sangrado, anemia, patología ósea, entre otras (19).

Entre tanto, los signos radiológicos evidenciados en los pacientes con MPS fueron aumento de los espacios perivasculares, hipoplasia de odontoides, atrofia cortical, metacarpos cortos y anchos, coxa valga, disostosis, artropatía o displasia de cadera, dilatación ventricular, escoliosis, lordosis cifosis, concordando en parte con la literatura que menciona que los cambios más representativos son la platiespondilia, la hipoplasia odontoidea, la coxa valga, el aplanamiento progresivo de la cabeza femoral, los metacarpos cortos y anchos, disostosis ósea, anomalía en la sustancia blanca y espacios perivasculares en los casos graves evaluados por resonancia magnética cerebral (1) (17). En la EF el único signo radiológico fue el de la alteración de la sustancia blanca, que es argumentado por la teoría en la resonancia magnética cerebral (2), y ninguno presentó miocardiopatía hipertrófica, siendo ésta última un signo radiológico de la resonancia magnética cardíaca, que proporciona información sobre la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la anatomía trabecular y papilar (12).

El 50,0% de los pacientes con EG presentaron deformidad en Matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur, al igual que infiltración de la médula ósea, que se argumenta con la literatura en la que se determina que los signos radiológicos de afectación esquelética proporcionados por la resonancia magnética de huesos largos (fémur) que muestra como la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur, hasta la presencia, de osteopenia, osteonecrosis, osteosclerosis, e infiltración de la médula ósea (19).

En cuanto a las asociaciones de las alteraciones de los sistemas orgánicos con las enfermedades, no se encontró relaciones que puedan interpretarse con certeza, debido a que la población es muy pequeña y no permitió el cálculo de la OR con sus respectivos intervalos de confianza a pesar de que algunas asociaciones presentaron valores de p con significancia estadística.

En lo concerniente a la supervivencia el tiempo promedio que transcurrió desde el diagnóstico a inicio de la TRE en los pacientes incluidos fue de 18,5 meses con una mediana e 7,0 meses, se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edades ( $p = 0,02$ ) en donde el menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico a inicio de la TRE se dio en intervalos de edades entre 12 a 17 años y el mayor tiempo en edades entre 0 a 5 años, teniendo en cuenta el estrato socioeconómico se encontró que los pacientes pertenecientes al estrato tres fueron los que iniciaron primero, seguidos de los de estrato uno, quedando por último los pertenecientes al estrato dos sin diferencias estadísticas significativas, y según el régimen de salud, aquellos del régimen contributivo iniciaron TRE en menor tiempo comparado con el régimen subsidiado ( $p=0,01$ ), los pacientes con residencia en el

municipio de Rioblanco fueron quienes iniciaron TRE más temprano, abarcando la totalidad de los pacientes antes de los diez meses y quienes iniciaron la TRE de forma más tardía fueron los residentes del municipio de Coyaima abarcando la totalidad de ellos a los 62 meses, aun así, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los municipios de residencia y el inicio de la TRE posterior al diagnóstico ( $p = 0,20$ ); cabe resaltar que actualmente no hay estudios en términos de supervivencia acerca de las enfermedades de esta investigación que permitan correlacionar los resultados hallados.

Llama la atención que en los pacientes incluidos no se encuentran estratos socioeconómicos 4, 5 y 6, posiblemente porque este tipo de patologías se asocia a factores ambientales, estilo de vida que no han sido determinados o simplemente puede ser por un posible subregistro del evento en el SIVIGILA de enfermedades huérfanas por ser un evento de vigilancia nuevo.

Finalmente, las enfermedades huérfanas, tienen unas asociaciones imagenológicas características que no solo guían el diagnóstico y correlación clínica, si no que permiten hacer un seguimiento acertado y convierten las ayudas diagnósticas en cruciales durante este tipo de enfermedades.

## Objective

The objective of this study is to identify the prevalence of Mucopolysaccharides, Fabry disease and Gaucher disease in the department of Tolima and their relationship at the phytopathological and imaging level.

## Methodology

A descriptive, retrospective, cross-sectional association study was carried out, in which primary sources were used to obtain information from the application of an interview questionnaire and secondary source with the collection of data from medical records during interviews with each of the patients. The data collected were organized, entered and processed through the Statistical Package for the Social Sciences SPSS version 25 software licensed from the University of Tolima, Epi Info version 7.2 free software, Epidat version 4.2.

## Conclusions

The prevalence of lysosomal storage diseases (MPS, EF, EG) in the department of Tolima is 0.75 per-100,000 inhabitants, the disease predominating more in men with a prevalence of 0.91 per-100,000 men .

In relation to gender, 54.5% are men and 45.5% women. Ibagué is the municipality of the department with the highest number of reported cases with 54.5%. 63.6% were from stratum two. 90.9% did not identify with any ethnic group. 100% of patients have a formal

education according to their intellectual abilities. The average age is 21 years. The average time elapsed from the diagnosis to the beginning of ERT is 18.5 months. All study patients with Fabry disease have a family history of the disease. Patients with MPS presented signs of coarse facies as well as umbilical hernia in 100% of cases, in GA hepatomegaly and splenomegaly in all cases. In addition, 40% of the patients diagnosed with Fabry disease did not present symptoms and / or signs. The most compromised organ systems in MPS are the nervous and skeletal systems, in PE the nervous and renal systems; in GA the hematological one. Among the radiological signs, in the MPS, scoliosis, lordosis and kyphosis were the most frequent signs; in PE, the only radiological sign was the alteration of the white matter; in EG, an-Erlenmeyer flask deformity of the distal end of the femur, as well as infiltration of the femur bone marrow. No associations were found between diseases and sociodemographic, clinical, radiological factors that can be interpreted with certainty due to a very small population. In terms of survival (ERT initiation) there are significant differences between the health regimen groups and between the age groups.

Finally, orphan diseases have characteristic imaging associations that not only guide the diagnosis and clinical correlation, but also allow an accurate follow-up and make diagnostic aids crucial during this type of disease.

## Introducción

Las enfermedades huérfanas, se presentan en una pequeña parte de la población, pero son crónicamente devastadoras, mortales y debilitantes a corto plazo, con etiologías múltiples, una de las principales son los cambios genéticos y herencias entre familiares, pero también se asocia en varias teorías a factores ambientales, estilo de vida que no han sido determinados; en el mundo se han identificado entre 6.000 y 7.000 enfermedades huérfanas (1). En Colombia tenemos identificadas alrededor de 1.920 que se encuentran incluidas en la resolución 430 de 2013; un subgrupo son las enfermedades de depósito lisosomal, de las cuales, las que se hablarán en el siguiente trabajo son: Mucopolisacáridos (MPS), Enfermedad de Fabry (EF) y Enfermedad de Gaucher (EG), al ser de poca prevalencia en la población los estudios e información de la misma es limitada, se decidió plasmar un estudio descriptivo sobre características específicas factores sociodemográficos, clínicos y radiológicos, en el departamento del Tolima, registrados dentro de plataforma de vigilancia epidemiológica para el año 2017 y 2018.

## Relevancia Fisiopatológica

Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) fueron descubiertos por Archibald Garrod a finales del siglo XIX estudiando cuatro enfermedades monogénicas: la alcaptonuria, el albinismo, la pentosuria y la cistinuria.

En la actualidad, el número de defectos conocidos está alrededor de 550. Comprometen cualquiera de los caminos metabólicos y las reacciones indispensables o relevantes en cada uno de ellos.

Epidemiológicamente se encuentra que en lo que concierne las enfermedades de depósito lisosomal, en las cuales está las Mucopolisacaridosis, el síndrome de Sanfilippo (MPS tipo III) es la más común de éstas a nivel mundial; parece no ser tan frecuente en Colombia (1:24000 aproximadamente), en cambio el síndrome de Morquio (MPS tipo IV) uno de los menos frecuentes (1:300000), parece ser la más prevalente de las Mucopolisacaridosis en Colombia, la enfermedad de Morquio (Mucopolisacaridosis tipo IV A) cuenta con una incidencia que varía entre 1:45000 nacidos vivos en Holanda y Portugal, 1:76000 nacidos vivos en Irlanda del Norte, aunque en Colombia no se cuenta con cifras sobre la incidencia de esta enfermedad, sin embargo, algunos estudios sugieren que Colombia podría ser uno de los países con mayor número de individuos afectados con Mucopolisacaridosis tipo IV A; adicionalmente, se ha documentado el hallazgo de esculturas precolombinas con claros rasgos de individuos afectados con Mucopolisacaridosis tipo IV A; lo que sugiere la presencia del desorden en nuestra población desde la época prehispánica y la existencia de un efecto fundador.

De la enfermedad de Gaucher, otra patología dentro del grupo se tiene que en 1882 un estudiante de medicina, francés, Phillipe Charles E. Gaucher, presentó su tesis de grado describiendo lo que él pensaba se trataba de un "epitelioma" (ahora conocido por nosotros como linfoma) en una mujer de 32 años, quien presentaba esplenomegalia cuya histología estaba caracterizada por la presencia de unas células grandes e inusuales. Durante los años siguientes aparecieron varios informes de pacientes con iguales características demostrándose la naturaleza sistémica y familiar de la enfermedad así como una variabilidad en signos, síntomas y edad de presentación. El primer caso de compromiso neurológico fue reportado en un niño en el año de 1927 y una variante neuropática juvenil fue descrita por primera vez en Suiza en 1959 (19); la enfermedad ha sido clasificada en tres tipos con base en la presencia y gravedad del compromiso neurológico: El tipo I no presenta compromiso del SNC y se estima que afecta a 1 de cada 40.000 a 60.000 individuos. Su incidencia es panétnica, pero puede llegar a ser de uno en 450 individuos judíos de origen *Ashkenazi*. Esta enfermedad tipo I es muy variable en los signos y síntomas, así como en su curso, incluso entre individuos con el mismo genotipo, pudiendo variar desde un cuadro asintomático o levemente sintomático hasta un cuadro grave que puede amenazar la vida del paciente. Puede presentarse a cualquier edad, pero es típica su aparición después de la infancia o inclusive hasta la edad adulta. La enfermedad de Gaucher tipo II y III comprometen el SNC y son la variante aguda

y subaguda de la enfermedad respectivamente. Ambas variantes son raras, panétnicas, progresivas y potencialmente fatales, afectando a menos de un individuo por cada 50.000 (19). En un estudio para el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher entre los años 1995 a 2004 se identificaron 62 pacientes, pero para el año 2008 ya había 73 pacientes con esta enfermedad en tratamiento.

En cuanto a la Enfermedad de Fabry, también en una enfermedad panétnica, y las estimaciones de incidencia de la forma clásica varían entre 1 en 40000 a 1 en 60000 varones nacidos vivos (aproximadamente 0.002%), si bien se desconoce la incidencia global en ambos sexos, que incluiría formas incompletas de comienzo tardío, tanto en varones como en mujeres (14). La enfermedad de Fabry fue identificada por primera vez hace un siglo. Inicialmente los pacientes eran manejados con tratamiento inespecífico de sostén para el control del dolor, las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares, y la enfermedad renal en estado terminal. La prevalencia de la enfermedad de Fabry en los pacientes con afectación renal se basa principalmente en el estudio de los pacientes sometidos a tratamiento renal sustitutivo. Mientras que los registros europeo y americano muestran una prevalencia de 0.018% y 0.016% respectivamente (un 12% en ambos registros eran mujeres), estudios dirigidos en pacientes sometidos a diálisis han mostrado una prevalencia cercana a 1% del total de pacientes en hemodiálisis (14). En un estudio para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry entre los años 1995 a 2004 se identificaron 2 pacientes, para el año 2008 había 13 pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento.

**Errores innatos en el metabolismo:** Los errores innatos del metabolismo (EIM) son defectos en los genes. Éstos individualmente son raros, pero colectivamente son comunes. Los defectos en un gen son responsables de las anomalías en la síntesis o catabolismo de proteínas, carbohidratos o grasas a través de enzimas defectuosas o proteínas de transporte, lo que resulta en un bloqueo de la vía metabólica.

**Enfermedades de depósito lisosomal:** Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo de desórdenes hereditarios ocasionados por errores innatos del metabolismo con una fisiopatología y manifestaciones clínicas heterogéneas, mayoritariamente estas enfermedades son producto de la deficiencia de las enzimas lisosomales, por lo tanto, se han clasificado por la macromolécula que no ha podido ser degradada, por su prevalencia, se les considera enfermedades raras. De todas estas enfermedades la más común es la enfermedad de Gaucher (EG), seguida de la enfermedad de Fabry (2) (19)(40).

Epidemiológicamente, éstas agrupadas pueden afectar hasta 1/5.000 nacidos vivos. Individualmente, son enfermedades de baja prevalencia, salvo alguna de

ellas en ciertos grupos étnicos; pero, en su conjunto, pueden aparecer en 1/5.000 - 1/7.000 nacidos vivos (sumando todas las enfermedades del grupo). Como sucede con la mayoría de los errores congénitos del metabolismo, el patrón hereditario es autosómico recesivo, por lo tanto afecta a todos los grupos étnicos y género por igual con la excepción de tres de ellas (enfermedad de Fabry, enfermedad de Hunter y enfermedad de Danon), cuya herencia está ligada al cromosoma X(1)(2).

Algunas de las características más comunes en este grupo de enfermedades son la existencia de un periodo inicial sin síntomas, un curso progresivo y degenerativo, con posible compromiso neurológico que conlleva el retraso en el desarrollo o la pérdida de habilidades psicomotoras previamente adquiridas, la frecuente afectación de músculos, huesos (disostosis múltiple), ojos (opacidades corneales y mancha rojo-cereza en mácula) y piel, el hallazgo de hepatoesplenomegalia y signos dismorfológicos, entre los que destaca la tosquedad facial (2).

**Clasificación de las enfermedades de depósito lisosomal:** Actualmente se conocen 58 enfermedades de depósito, éstas se suelen clasificar según el tipo de sustancia acumulada; algunas de éstas son las Esfingolipidosis, grupo al cual pertenecen la Enfermedad de Gaucher y la Enfermedad de Fabry; también está el grupo de otras lipidosis, en donde se encuentran las patologías por acumulación de glicosaminoglicanos, que se conocen como Mucopolisacaridosis (2)(40).

Las enfermedades de depósito lisosomal son un grupo heterogéneo de cerca de 50 enfermedades metabólicas hereditarias que comparten una alteración en la función de los lisosomas (2), entre las cuales está las Mucopolisacaridosis (MPS), Enfermedad de Fabry (EF) y Enfermedad de Gaucher (EG); éstas son un grupo de patologías que hacen parte de las enfermedades huérfanas o raras; las primeras se caracterizan por el déficit de enzimas que participan en el metabolismo de glucosaminoglucanos (GAG) a nivel lisosomal, generando alteraciones de múltiples órganos y sistemas como el cardiovascular, óseo, respiratorio, nervioso, entre otros y a pesar de que son de baja prevalencia 1/1.500 a 1/7.000 nacidos vivos (1), comprometen en gran medida las condiciones que contribuyen al bienestar de quien la padece y de aquellas personas que los rodean como los familiares, especialmente los padres, debido a que la afección a nivel cognitivo y óseo conlleva a que el paciente no esté en la capacidad de llevar a cabo sus propias funciones rutinarias y por ello requiera de que alguno esté a cargo de su constante acompañamiento; la presentación clínica se puede dar desde el período neonatal o la lactancia hasta la vida adulta, la manifestación clínica es muy variada y multisistémica, que generalmente tiene un curso progresivo y de carácter incapacitante o mortal (2); en cuanto a la enfermedad de Fabry se debe al déficit de la enzima lisosómica alfa -

**Tabla 1:** Clasificación de las enfermedades por depósito

PATOLOGÍA	DESCRIPCIÓN	RECOMENDACIONES
<p>Enfermedades de Depósito</p> <p>Lisosomal por Acumulación de Glicosaminoglicanos.</p>	<p>Mucopolisacaridosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• - Síndrome de Hurler (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie) o MPS I. El Síndrome de Hurler, también denominada Mucopolisacaridosis tipo I, es producida por la deficiencia en la actividad hidrolasa de la enzima <math>\alpha</math>-L-iduronidasa, lo cual puede generar tres fenotipos diferentes Hurler, Hurler-Scheie y Scheie, esta deficiencia produce la acumulación de heparan y dermatan sulfato en el lisosoma (2)(40)</li> <li>• - Síndrome de Hunter (variantes A y B) o MPS II: El síndrome de Hunter es la única de las MPS que su transmisión se encuentra ligada al cromosoma X. La MPS tipo II es producida por la deficiencia de la enzima iduronato-2- sulfatasa, la cual cataliza un paso en la secuencia del catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGs), favoreciendo la acumulación de dermatan y heparan sulfato (1)(6)(46).</li> </ul> <p>La acumulación de los GAGs en los lisosomas de muchos órganos y tejidos causa disfunción celular progresiva, alteración del desarrollo de los órganos vitales y esqueléticos y en casos severos parte a neurodegeneración y muerte en la adolescencia. La incidencia de la MPS II difiere entre diferentes poblaciones, con reporte de frecuencias de 1,39 en 100000 mujeres nacidas vivas en Irlanda del Norte y 0,19 en 100000 mujeres nacidas vivas en Columbia Británica. Los países asiáticos tienen el más alto reporte de incidencia de MPS II comparado con otros tipos de MPS. La incidencia de MPS II en Taiwán es aproximadamente 2,05 en 100000 mujeres vivas. Desde la terapia de reemplazo enzimático (TRE) para MPS II, los pacientes han mostrado mejoría en la resistencia, la movilidad articular, la hipertrofia cardíaca y la función pulmonar, la duración de la supervivencia y el curso natural de estos pacientes pueden estar significativamente alterados por la TRE. Los pacientes más gravemente afectados con MPS II usualmente solo sobreviven hasta la segunda década de la vida (6).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• - Síndrome de Sanfilipo (variantes A-D): La MPS III, o síndrome de Sanfilipo, es causado por la alteración en la degradación del heparán sulfato. Se han caracterizado 4 subtipos para esta enfermedad, de acuerdo con los trastornos enzimáticos: (2) <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPS IIIA: heparán N-sulfatasa.</li> <li>• MPS IIIB: <math>\alpha</math>-Nacetilglucosaminidasa</li> <li>• MPS IIIC: Acetil-CoA: <math>\alpha</math>-glucosaminida acetiltransferasa</li> <li>• MPS IIID: N-acetilglucosamina-6-sulfatasa</li> </ul> </li> </ul> <p>Las MPS III más comunes son los subtipos A y B, siendo el C y D subtipos pocos frecuentes en la clínica (1).</p> <p>Este síndrome se caracteriza por una degeneración del sistema nervioso central severo con una alteración somática leve. Los síntomas comienzan generalmente entre los dos y seis años. Algunas características fenotípicas son hiperactividad, conducta agresiva, crecimiento lento, cabello grueso, hirsutismo, desordenes del sueño, y hepatosplenomegalia leve, no suele haber opacidad corneal, pero puede haber retinosis pigmentaria y atrofia óptica. Las anomalías esqueléticas, son mínimas con una leve disostosis múltiple, usualmente tienen una estatura promedio, y una rigidez articular leve (2)(40)</p> <p>Las MPS IIIA y IIIB son las más comunes, los pacientes mueren en la segunda década o al comienzo de la tercera década; esta patología afecta principalmente las neuronas de sistema nervioso central, el abordaje clínico se centra en el conocimiento de la alteración de la barrera hematoencefálica, ya que se han observado cambios morfológicos como dilatación del espacio perivascular en los capilares de la materia blanca, atrofia cortical e hinchazón neuronal (39).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Morquio: En la MPS tipo IV A, la enzima deficiente es la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, en Colombia, tiene una prevalencia de 0.68 por cada 100.000, mostrando la más alta prevalencia entre otras Mucopolisacaridosis. Estudios recientes han confirmado la alta frecuencia del Morquio A en nuestro país sugiriendo que Colombia es uno de los países con la más alta prevalencia de esta enfermedad en el mundo. Ésta de caracteriza por anomalías esqueléticas, opacidad corneal, daño cardíaco y en articulaciones, baja estatura, con cuello y tronco cortos, displasia de cadera, alteraciones de la columna y tórax en quilla. La enfermedad de Morquio B tiene déficit de Beta-galactosidasa, se caracteriza por las deformidades óseas, la opacidad corneal y la alteración de la función cardíaca (2)(4)(40).</li> </ul>	<p>Están caracterizadas por la deficiencia de la función catalítica de algunas de las enzimas lisosomales encargadas de la degradación de los mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos (GAG) (dermatán sulfato, heparán sulfato o queratán sulfato), llevando a la acumulación en lisosomas de estos compuestos. Hasta la fecha se han descrito 11 subtipos de MPS, cada una caracterizada bioquímica y genéticamente, permitiendo así el desarrollo de algunas alternativas terapéuticas y diagnósticas (28)(16)(2)(1).</p> <p>Actualmente el diagnóstico de las MPS está basado en la identificación y cuantificación de los GAG, así como en la medición de la actividad enzimática; sin embargo, el procesamiento y análisis de los resultados de laboratorio puede llegar a ser de difícil interpretación y puede variar según las condiciones fisiopatológicas de cada individuo (36).</p> <p>Los datos epidemiológicos para MPS se desconocen en nuestro país, pero en Europa y Australia se tienen algunos estimados, así por ejemplo en Europa la ocurrencia es de 1:10000 a 1:25000 nacidos vivos.</p> <p>En la MPS tipo IV A, la enzima deficiente es la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, en Colombia, tiene una prevalencia de 0.68 por cada 100.000, mostrando la más alta prevalencia entre otras Mucopolisacaridosis. Estudios recientes han confirmado la alta frecuencia del Morquio A en nuestro país sugiriendo que Colombia es uno de los países con la más alta prevalencia de esta enfermedad en el mundo. Ésta de caracteriza por anomalías esqueléticas, opacidad corneal, daño cardíaco y en articulaciones, baja estatura, con cuello y tronco cortos, displasia de cadera, alteraciones de la columna y tórax en quilla. La enfermedad de Morquio B tiene déficit de Beta-galactosidasa, se caracteriza por las deformidades óseas, la opacidad corneal y la alteración de la función cardíaca (2)(4)(40).</p>

**Fuente:** Elaborada por la autora, con fines académicos.

galactosidasa y se considera una enfermedad vascular metabólica sistémica (2)(5); la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A,) provoca acumulación de glicosfingolípidos que afectan diferentes tipos celulares entre ellos el endotelio vascular en vasos de pequeño calibre, células epiteliales, músculo liso, células del sistema cardiovascular (cardiomiocitos), sistema nervioso y células epiteliales tubulares del riñón. (10)(14). generando de esta forma afecciones a nivel cardíaco, renal y nervioso, lo que conlleva a que las personas que la tienen, presenten enfermedad renal crónica, la cual es una patología que genera repercusiones en la calidad de vida de la persona, quien deberá en dado caso someterse a procedimientos de hemodiálisis, produciéndose cambios en su vida diaria, debido al tiempo que debe dedicar a este procedimiento; además se puede evidenciar de esta forma repercusiones en su vida laboral y familiar ya que para ello debe estar acompañado, además de las afecciones en el sistema nervioso que produce dolores crónicos incapacitantes; respecto a la Enfermedad de Gaucher es la patología de depósito lisosomal más prevalente (1/60.000 en la población general, aunque asciende a 1/1.000 en los judíos *Ashkenazi*) y se debe a un déficit de la enzima lisosómica glucocerebrosidasa, que se hereda con un patrón autosómico recesivo (2)(19). Los síntomas observados con mayor frecuencia en la EF consisten en la facilidad de aparición de equimosis, la hepatomegalia, la esplenomegalia, la fatiga crónica y el dolor óseo o las fracturas patológicas (2), causas de aumento de la demanda de los servicios sanitarios por parte de los afectados, que hace que sus vidas sean más difíciles por la demanda de tiempo para la atención de su condición de salud.

El diagnóstico de estas patologías se basa en la sospecha por su clínica y se establece mediante la medición de la actividad enzimática correspondiente, que puede hacerse en suero, leucocitos, fibroblastos u otras células (2).

El diagnóstico oportuno es de gran importancia para poder dar inicio al tratamiento que actualmente se encuentra a disposición el cual consiste en la terapia de reemplazo enzimático, además del manejo transdisciplinario (1); debido a la falta de información acerca de las mismas, en muchas ocasiones son subdiagnosticadas, aumentando el tiempo de diagnóstico y consecuente inicio de tratamiento, por ende empeorando el pronóstico del paciente y elevando los costos del sistema sanitario.

## Relevancia Imageneológica y Diagnóstico

Los hallazgos radiológicos de la MPS IV varían con la edad del paciente; es la única Mucopolisacaridosis que no presenta cambios óseos similares a la disostosis múltiple, los cambios más representativos son la platiespondilia, la hipoplasia odontoidea, la coxa valga, genu valgum y el aplanamiento progresivo de la cabeza femoral; los metacarpos son cortos y anchos. La

expectativa de vida depende de la gravedad clínica, lo que se correlaciona con la actividad enzimática residual en los casos más leves, o nula en los más serios.

En la enfermedad de Gaucher, la clásica deformidad en matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur, osteopenia, osteonecrosis, osteosclerosis, e infiltración de la médula ósea en los estudios de resonancia magnética de cada fémur bilateral, lesiones líticas y fracturas patológicas; compromiso hematológico dado por citopenias e inclusive pancitopenia, y/o trastornos hemorrágicos de la hemostasia; y compromiso metabólico y del desarrollo dado por retardo ponderal estatural, retardo puberal e hipercatabolismo (2)(19).

El diagnóstico de las MPS es en parte clínico; la mayoría de los neonatos son asintomáticos a medida que el paciente va creciendo se van presentando signos y síntomas clínicos como hernias inguinales y umbilicales, facies toscas, hepatoesplenomegalia, deformidades óseas y en articulaciones, también puede existir anomalías en sistema nervioso central.

Otros análisis que acompañan el diagnóstico son los exámenes radiológicos la examinación oftalmológica, cardíaca, para detectar opacidad corneal, glaucoma, enfermedad valvular, cardiomiopatía, y falla cardíaca (2)(39).

En los análisis bioquímicos se empleó inicialmente la detección de GAG en orina, sin embargo la medición de la actividad enzimática que se realiza en tejidos (sangre (leucocitos y fibroblastos) mediante estudios moleculares, permite confirmar realmente el tipo de MPS (2)(40).

## Diagnóstico y tratamiento, una perspectiva actualizada

En lo concerniente al tratamiento de las MPS se basa en la terapia de sustitución enzimática (TSE), lo cual se constituye en un grupo de fármacos que intentan aumentar la actividad del enzima deficitario o sustituirlo, mejorando así la clínica del paciente. Estos tratamientos son la laronidasa (tratamiento de la mucopolisacaridosis I), la idursulfasa (mucopolisacaridosis II), la galsulfasa (mucopolisacaridosis VI), la alglucosidasa alfa (enfermedad de Pompe), la imiglucerasa y la velaglucerasa (enfermedad de Gaucher) y la agalsidasa alfa y la beta (enfermedad de Fabry). Los fármacos para las mucopolisacaridosis mejoran las variables funcionales y reducen la organomegalia (2)(3)(28)(34)(35).

El tratamiento de MPS principalmente se dirige a reducir los cúmulos de GAG en los lisosomas mediante la administración de enzimas activas producidas de forma recombinante para ser internalizadas por la célula y direccionadas al lisosoma (28).

Los tratamientos se han obtenido por métodos experimentales y clínicos. Actualmente se encuentran aprobados el trasplante de células madre

hematopoyéticas y la terapia de reemplazo enzimático (TRE) o tratamiento enzimático sustitutivo (TES) para MPS I (Larodinas), puede ser beneficioso en todas las formas clínicas de MPS I y se considera de elección en las formas atenuadas, que no conllevan neurodegeneración, en las formas graves (MPS IH) solo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (médula ósea o células de cordón umbilical) puede frenar el deterioro cognitivo. Actualmente, se estima que la indicación de trasplante en MPS IH debería limitarse a niños menores de 2 años con cociente intelectual superior a 70 (28)(34)(38).

Otras alternativas terapia génica, análogos a gentamicina y moléculas chaperonas, las cuales se encuentran en etapas de estudio in vivo (28).

La terapia de reemplazo enzimático con la reposición de alfa-Gal A humana, ha demostrado que revierte muchas de las principales manifestaciones clínicas, disminuye el dolor, o mejora la enfermedad renal, disminuye la hipertrofia ventricular y mejora la calidad de vida de los pacientes, aun así, es claro el beneficio de la TRE a nivel cardíaco en cuanto a prevención de muerte súbita o reversión de HVI (hipertrofia ventricular izquierda), pero en todos los contextos el beneficio es más marcado en los estadios tempranos de la enfermedad. En FABRY en la administración intravenosa regular de terapia de reemplazo enzimático [después de 2001, con dos posibles formulaciones: agalsidasa alfa (Replagal; Shire HGT, Lexington, MA, EE. UU.) O agalsidasa beta (Fabrazyme; Genzyme Corp, One Kendall Square, Cambridge, MA, EE. UU.)], la cual está indicada en pacientes con síntomas clínicos comprobados y diagnóstico genético (12). La agalsidasa alfa y la beta disminuyen los depósitos de metabolitos en la enfermedad de Fabry (3).

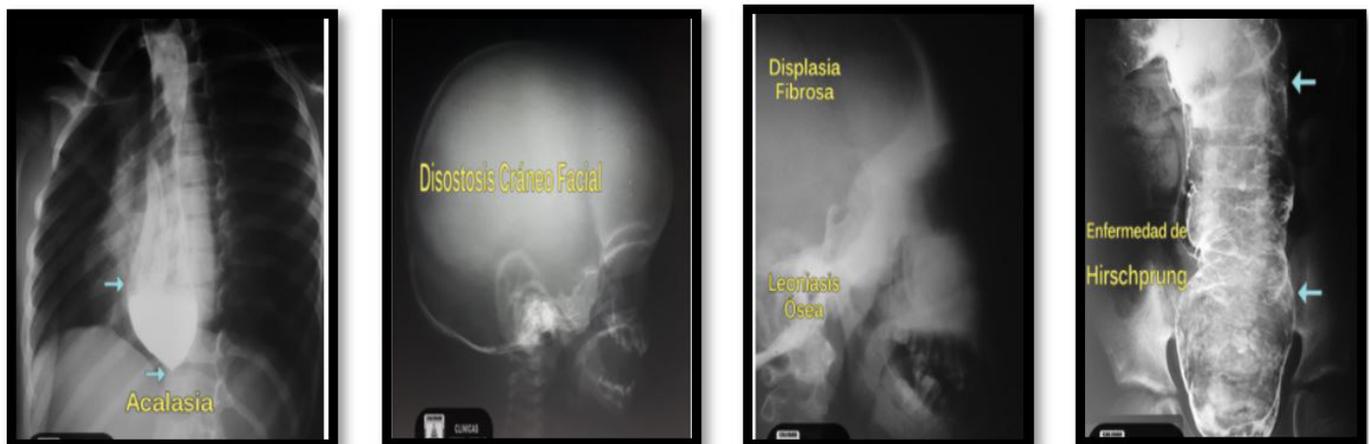
Un nuevo tratamiento de chaperona farmacológica oral (Migalastat, Galafold) es una alternativa emergente a la TRE intravenosa: estabiliza formas mutantes específicas de a-Gal (mutaciones susceptibles de tratamiento) para facilitar el tráfico lisosómico normal. La terapia con células madre es una posible opción futura que requiere más desarrollos.

El trasplante de corazón y riñón se ha realizado en el pasado en pacientes con EF no reconocidos, diagnosticados clínicamente con miocardiopatía en etapa terminal o insuficiencia renal en etapa terminal. Las mujeres embarazadas pueden continuar el tratamiento con TRE durante el embarazo. (12).

### Que no se debe olvidar de las Enfermedades Huérfanas, desde la perspectiva del Departamento del Tolima

Las enfermedades de depósito lisosomal no son muy reconocidas a nivel nacional por ser una patología poco frecuente, ya que se encuentran incluidas dentro de la clasificación de enfermedades raras, con una prevalencia en general de 1/5000 nacidos vivos (1) (2). Este tipo de enfermedades generan un alto costo al sistema sanitario y se ha calculado en promedio un total de 480.173 euros anuales, en lo que concierne a la terapia de reemplazo enzimático (3). En Colombia, pocos son los reportes en la literatura sobre estudios de las enfermedades de depósito lisosomal, aun así, FEDESARROLLO - Centro de investigación económica y social, en el año 2008 publicó los resultados del análisis: "Carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia", con los costos del año 2007 reportados por la EPS SuSalud, concluyendo que el tratamiento para estas enfermedades genera un costo extraordinariamente elevado para la sociedad colombiana (37).

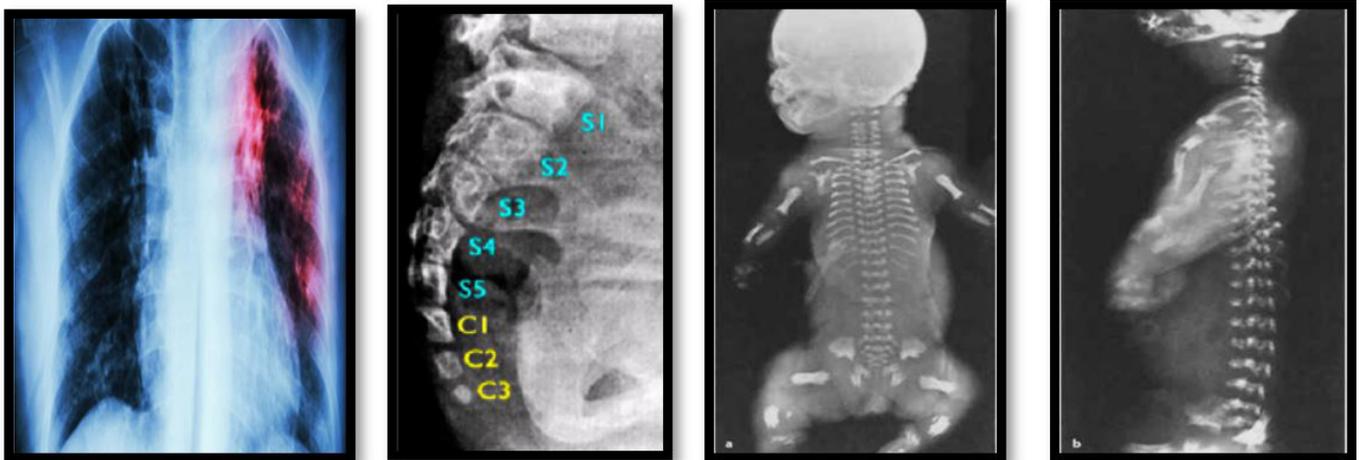
**Figuras 1,2,3,4,5,6,7 y 8:** Principales hallazgos radiológicos de enfermedades raras, proyección AP torax con acalasia asociada, disostosis craneal, radiolucidez compatible con displasia fibrosa, patron en roseta compatible con hirschprung, linfomatosis asociada, ensanchamiento de los espacios vertebrales con radiopacidad vertebral coincidente con espondilitis anquilosante, radiografía simple anteroposterior de torax, con opacidades y patron empedrado en pulmon derecho y radiografía de pie con polidactilia.





**Fuente:** Tomado con fines académicos de , García Díaz JD, Mesa Latorre, Corps Fernández , Valbuena Parra. Enfermedades por depósito lisosomal. Medicine. 2016.

**Figuras 9,10,11 y 12:** Radiografía digital contrastada con fibrosis pulmonar, radiografía simple con exposición de cola vestigial a nivel del coxis compatible con progeria, radiografía, secuencia radiologica de un infante con Jeune.



**Fuente:** Tomado con fines académicos de , García Díaz JD, Mesa Latorre, Corps Fernández , Valbuena Parra. Enfermedades por depósito lisosomal. Medicine. 2016.

**Figuras 13,14,15 y 16:** Hallazgos radiológicos prevalentes en las mucopolisacaridosis, radiografías simples con desviación ósea de mayor extensión en muñecas, Rodilla en genu valgum antes y después de corrección quirúrgica.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de , Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA. Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. Springer Nature. 2019 July.

**Figuras 17,18 y 19:** Radiografías lateral de columna con deformidades típicas de cuerpos vertebrales compatible con mucopolisacaridosis IV, Resonancia magnética potenciada en T2 con plastipondilia vertebral con irregularidad de los platillos vertebrales e hipodesarrollo del arco ósea anterior y estrechez del canal raquídeo, radiografía panorámica maxilar con osificación de los conductos.



**Fuente:** Tomada con fines académicos de, Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA. Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. Springer Nature. 2019 July.

**Figuras 20, 21, 22 y 23:** Serie radiológica con, Displasia Espondiloepifisaria Congénita (SEDC) Pelvis/ Cadera Techo acetabular levemente aplanado, epifisis capitales femorales pequeñas, MPS IV Tipo A Pelvis/cadera: alas ilíacas redondeadas, escotaduras sacroiliacas ensanchadas, estrechamiento característico del iliaco, MPS VI Pelvis/cadera: normales y MED [AD] Displasia Epifisaria Múltiple Dominante – Pelvis normal, epifisis capital femoral pequeña con pérdida de la relación cortical.



**Fuente:** Tomada con fines académicos del volumen 8 de la SERAM, 2020.

En el departamento del Tolima - Colombia los casos reportados hasta el año 2018 no son numéricamente significativos (base de datos SIVIGILA), pero teniendo en cuenta los costos en el tratamiento mediante la terapia de reemplazo enzimático, se puede decir que económicamente si lo es; estos costos se distribuyen desde el diagnóstico con pruebas genéticas hasta el tratamiento con el reemplazo enzimático, lo cual junto, suma una gran cifra económica al estado, quienes tienen la obligación constitucional, legal y gubernamental de velar y suplir las necesidades básicas y complementarias de salud a los pacientes, contribuyendo de esta manera a la mejora física y calidad de vida en medio de tanta complejidad patológica que padecen estas personas, lo que vincula a todo el círculo familiar y social en donde se encuentre inmerso cada paciente, sin dejar a un lado el costo del manejo desde diversas especialidades, ya que este tipo de enfermedades tienen un carácter multisistémico, requiriendo de esta forma un tratamiento y un manejo multidisciplinar (2).

Los datos sobre la evolución a largo plazo de la enfermedad en pacientes no tratados proporcionan

información limitada, algunos estudios realizados antes de la introducción de la terapia de reemplazo enzimático (TRE), en 2001 habían demostrado que los hombres tienen una expectativa de vida reducida y un mayor riesgo de desarrollar complicaciones (12) como la apnea obstructiva del sueño y estrechamiento de las vías respiratorias superiores, causada por la acumulación de moco espeso resultante de infecciones recurrentes que conllevan a hospitalizaciones y en ocasiones a traslados a UCI. El sistema nervioso también se ve comúnmente afectado en algunos tipos de Mucopolisacaridosis y da como resultado la aparición de compresión de nervios y/o médula espinal lo que eventualmente conduce a un deterioro cognitivo, los cuales son progresivos y tienen un impacto significativo en la independencia funcional de los individuos afectados. Otro de los sistemas fuertemente involucrado es el esquelético, marcado por deformidades óseas, limitación articular y displasia de cadera, así como deformidades en la flexión de la rodilla y de las articulaciones interfalángicas, lo que lleva a limitación de las actividades rutinarias, cosa que se evidenció en el estudio de Silva Lopes y colaboradores

en el hospital en la ciudad del Salvador, estado de Bahía, - Brazil en donde se concluyó que existía una dependencia funcional que requerían asistencia en los niños y adolescentes con Mucopolisacaridosis, en lo concerniente a tareas relacionadas con vestirse, ir al baño, bañarse, resolución de problemas e interacción social (9).

Los pacientes más gravemente afectados con Mucopolisacaridosis II, generalmente solo sobreviven hasta la segunda década de la vida. Lin HY y colaboradores, encontraron que la expectativa de vida de los pacientes aumentó gradualmente a lo largo del tiempo desde 1995 hasta 2012 ( $p < 0,05$ ) con la implementación del programa del Seguro Nacional de Salud en Taiwán en 1995; es posible que este progreso en la expectativa de vida se deba a la derivación de los pacientes a especialistas y mejoras en la atención o cuidado multidisciplinario. Del mismo modo, el estudio de Jones y colaboradores informó que la mediana de edad al momento de la muerte en la encuesta de resultados de *Hunter (HOS: Hunter Outcome Survey)*, fue significativamente menor en los pacientes que murieron en o antes de 1985 en comparación con los que murieron después de 1985 (11,3 frente a 14,1 años,  $p < 0,001$ ). Según Sohn y colaboradores, los pacientes que murieron después de 2005 tuvieron una mejor supervivencia que los que murieron antes de 2005 (19,4 frente a 11,4 años,  $p < 0,05$ ). La mejora en la expectativa de vida de los pacientes con Mucopolisacaridosis II es reflejo de los avances obtenidos en los pacientes con un diagnóstico y atención médica tempranos y al tratamiento apropiado (6).

En general, un diagnóstico precoz, permite dar un inicio oportuno de la terapia para reducir el avance deletéreo de la enfermedad y debido a que muchas veces el diagnóstico no se realiza a tiempo (38) (39), las intervenciones que se deben realizar aumentan los costos; por otro lado, un diagnóstico tardío trae daños irreversibles sobre el paciente, como retardo mental o deformaciones óseas (16) (40). Por tal motivo, la investigación en este tipo de enfermedades es de interés para mejorar el abordaje clínico y social y conocer acerca de estas enfermedades a nivel regional puede tener un impacto en la salud y la calidad de vida de estos pacientes mediante el logro de un diagnóstico temprano obtenido al tener en cuenta este tipo de enfermedades en el diagnóstico diferencial de otras patologías, de lo que se deriva la importancia del conocimiento de dichas enfermedades a nivel departamental que servirán como base para el pronto diagnóstico, que es el primer paso al inicio de la terapia de reemplazo enzimático en dichos pacientes, permitiendo de esta forma disminuir las complicaciones y daño de órganos, aparte de mejorar la calidad y expectativa de vida de ellos; además, actualmente en Colombia se promueve por la parte legislativa el conocimiento de estas patologías por medio de la Ley 1392 de 2010 en la cual se establece que ...las enfermedades huérfanas, representan un problema de especial interés en salud,

dado que por su baja prevalencia en la población, pero su elevado costo de atención, requieren dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) un mecanismo de aseguramiento diferente al utilizado para las enfermedades generales... (36); por ende, esta ley beneficia la investigación, además de controlar la correcta prestación de servicio en salud a estos pacientes. Algunos países, entre ellos Colombia, que se encuentran en etapas de inicio de los programas de tamizaje neonatal no contemplan aun estas enfermedades, además no se disponen de los datos epidemiológicos adecuados y por lo tanto no se puede lograr una detección temprana (40).

La Enfermedad de Fabry es otra de las enfermedades que hacen parte de este grupo, la cual, según estudios, no constituye una causa a descartar de insuficiencia renal crónica terminal dentro de la comunidad nefrológica, por considerarla como una enfermedad extremadamente rara. Sin embargo, se ha reportado una prevalencia del 1.2% de pacientes con Enfermedad de Fabry en una muestra de 514 hombres que se encontraban en el programa de hemodiálisis. Con estos datos se estima que la prevalencia en Colombia podría ser de aproximadamente 200 pacientes masculinos en diálisis con Enfermedad de Fabry (15), que no tienen diagnóstico o tienen un diagnóstico erróneo, lo que implicaría que estas personas continúen sin manejo y por ende con deterioro progresivo implicando afección tanto en la calidad de vida como en el costo en salud y mal pronóstico de supervivencia.

En este sentido el impacto del diagnóstico de la Enfermedad de Fabry se extiende también a las familias de los pacientes al considerar la regla del rescate que describe el impulso moral para salvar vidas identificables en peligro inmediato (38), como serían en este caso los otros miembros de la familia que se encuentren afectados y que aún no hayan sido diagnosticados, es decir el subdiagnóstico.

Si bien es cierto que el subdiagnóstico existe, por lo tanto se debe tener información con la cual se pueda contar en la clínica de dichas enfermedades a nivel regional para no dejar pasar por alto este diagnóstico como uno de los diferenciales en los casos de pacientes con enfermedad renal crónica de etiología desconocida o confusa, debido a que dentro de las complicaciones de las enfermedades de depósito lisosomal como la Enfermedad de Fabry se encuentran la nefropatía y también las cardiopatías, que a su vez se puede atribuir a otras posibles causas como lo es la hipertensión arterial y la Diabetes Mellitus, que, la mayoría de las veces también está asociada a dicha enfermedad, pasando inadvertido las enfermedades de depósito lisosomal, las cuales, si existen en el departamento y que ante esta clínica se debe considerar descartarlas.

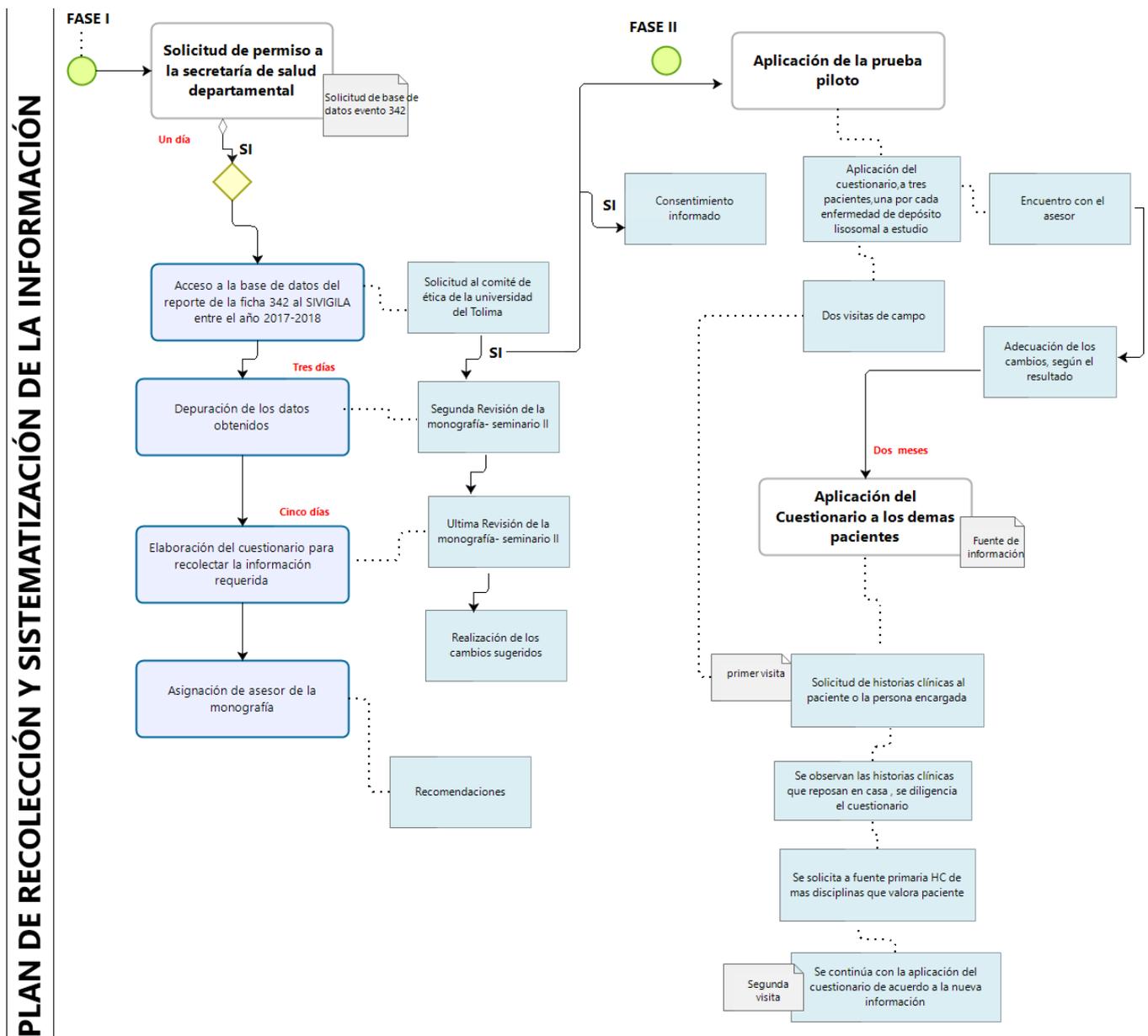
Existen casos de pacientes en los que se ha encontrado la coexistencia de Enfermedad de Fabry y Diabetes Mellitus a quienes se le ha asociado la causa de la Enfermedad Renal a la patología sistémica de base

y por ende tienen diagnóstico de Nefropatía Diabética (prevalencia del 0,24%) (31). Así mismo, ya se han publicado coexistencias con otras enfermedades más comunes que muchas veces confunden el diagnóstico real de la insuficiencia renal (31)(32).

Hay signos y síntomas típicos como el dolor neuropático y el angioqueratoma característicos de la enfermedad de Fabry que puede confundirse con otras patologías neurológicas, por lo que los estudios aconsejan incluirla en el diagnóstico diferencial de la enfermedad neurológica de nombre Enfermedad de Moyamoya (33)

### Resultados de anexo en soporte científico

Figura 24. Resumen de plan de recolección y sistematización de la información



Fuente: Elaboración de la Autora para fines académicos.

## Prevalencia

**Tabla 2:** Prevalencia de las enfermedades de depósito lisosomal en general, y por tipo de enfermedad en el departamento del Tolima, 2018.

Prevalencia por 100.000 habitantes	por	2017 - 2018			
		MPS	EF	EG	TOTAL
Género	Hombre	0,46 (3)	0,15 (1)	0,30 (2)	0,91 (6)
	Mujer	0,15 (1)	0,60 (5)	0,15 (1)	0,89 (7)
	Total	0,3 (4)	0,38 (6)	0,23 (3)	0,75 (13)

**Fuente:** Sistema de Vigilancia en Salud Pública- **SIVIGILA**/Departamento Nacional de Planeación-**DANE**.

Se encontró que la prevalencia de las enfermedades de depósito lisosomal (MPS, EF, EG) en el departamento del Tolima notificadas al SIVIGILA entre los años 2017 - 2018 es del 0,75 por cada 100.000 habitantes, en relación con el género, en las mujeres es de 0,89 por cada 100.000 mujeres y en los hombres es de 0,91 por cada 100.000 hombres. La Enfermedad de Fabry fue la más prevalente de las tres enfermedades (0,38 por cada 100.000 habitantes) y la Enfermedad de Gaucher la menos prevalente en el departamento del Tolima con un 0,23 por cada 100.000 habitantes. El género masculino fue el más prevalente en las Mucopolisacaridosis en comparación con el femenino (0,46 frente a 0,15 por cada 100.000 hombres y mujeres respectivamente), la Enfermedad de Fabry fue más prevalente en las mujeres que en los hombres (0,60 y 0,15 por cada 100.000 habitantes respectivamente) y la Enfermedad de Gaucher más prevalente en los hombres que en las mujeres (0,30 y 0,15 por cada 100.000 habitantes

respectivamente)(Tabla 2).

Todos los pacientes del estudio con enfermedad de Fabry tienen antecedente familiar de esta enfermedad y el 80,0% (4 casos) de los casos, el antecedente se presenta en la madre. En cuanto a la enfermedad de Gaucher, el 50,0% de ellos presentaban antecedente familiar de esta enfermedad y era en la madre. La menor proporción de antecedente familiar se dió en las Mucopolisacaridosis, con un 25,0% de los casos, el cual era en la madre (1 caso de un total de 4)(Tabla 3).

En relación con los síntomas o signos generales, se encontró que en los pacientes con MPS los más frecuentes fueron facies tosca al igual que hernia umbilical con un 100,0% de los casos (4 casos) y en la EG la hepatomegalia y esplenomegalia en la totalidad de los casos (2 casos). Además, el 40,0% de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Fabry no presentaron síntoma o signo alguno (Tabla 5).

**Tabla 3:** Distribución de frecuencias de las principales variables clínicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher, notificados al **SIVIGILA**. Tolima, 2017-2018.

Variable	MPS n = 4		EF n = 5		EG n = 2	
	n	%	n	%	n	%
Antecedente familiar	1	25,0	5	100	1	50,0
Antecedente en la madre	1	25,0	4	80,0	1	50,0

**Fuente:** elaboración de la Autora para fines académicos.

**Tabla 4:** Distribución de frecuencias de las enfermedades de depósito lisosomal según sistema comprometido, de los pacientes notificados al **SIVIGILA**. Tolima, 2017-2018.

Sistema comprometido	MPS n = 4		EF n = 5		EG n = 2	
	n	%	n	%	n	%
Nervioso	4	100,0	3	60,0	-	-
Esquelético	4	100,0	-	-	1	50,0
Respiratorio	2	50,0	0	0	1	50,0
Hematológico	-	-	0	0	2	100,0
Cardiovascular	2	50,0	0	0	-	-
Renal	0	0	2	40,0	0	0

**Fuente:** Elaboración propia de la Autora, para fines académicos.

**Tabla 5:** Distribución de frecuencias de las enfermedades de depósito lisosomal según síntomas o signos generales y sistema comprometido de los pacientes notificados al **SIVIGILA**. Tolima, 2017-2018.

Sistema comprometido		MPS n = 4		EF n = 5		EG n = 2	
		n	%	N	%	n	%
	Asintomático	-	-	2	40,0	-	-
Síntomas o signos generales	Hepatomegalia	2	50,0	-	-	2	100,0
	Esplenomegalia	1	25,0	-	-	2	100,0
	Facies Tosca	4	100,0	-	-	-	-
	Hernia Umbilical	4	100,0	-	-	-	-
	Hirsutismo o Hipertrichosis	1	25,0	-	-	-	-
Nervioso	Cefalea	-	-	2	40%	-	-
	Macrocefalia	2	50,0	-	-	-	-
	Hidrocefalia	1	25,0	-	-	-	-
	Retraso Mental	2	100,0*	-	-	-	-
	Hipoacusia	4	100,0*	0	0	-	-
	Opacidad corneal	0	0	-	-	-	-
	Hiperactividad	2	50,0	-	-	-	-
	Agresividad	2	50,0	-	-	-	-
	Neuropatía periférica	-	-	3	60,0	-	-
Esquelético	Talla baja	3	75,0	-	-	-	-
	Cuello corto	3	75,0	-	-	-	-
	Tórax en tonel	3	75,0	-	-	-	-
	Deformidad del esternón	2	50,0	-	-	-	-
	Mano en garra	2	100,0*	-	-	-	-
	Rigidez	4	100,0	-	-	-	-
	Síndrome del túnel carpiano	2	100,0*	-	-	-	-
	Otras deformidades	4	100,0	-	-	1	50,0
Respiratorio	Neumonía o bronconeumonía	1	25,0	0	0	1	50,0
	Obstrucción de las vías respiratorias	1	25,0	-	-	-	-
Hematológico	Citopenia	-	-	-	-	2	100,0
	Equimosis/Angioqueratoma	-	-	0	0	1	50,0
Cardiovascular	Falla cardíaca	0	0	0	0	-	-
	Arritmia	-	-	0	0	-	-
	Valvulopatía	2	50,0	0	0	-	-
	Hipertensión arterial	-	-	0	0	-	-
Renal	Alteración pruebas de función renal, hasta enfermedad renal crónica	0	0	2	40,0	0	0

**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos. (\*) No todas las MPS presentan el síntoma, signo clínico o radiológico. Todos los pacientes con MPS para las cuales aplica lo presentaron.

## Variabes Radiológicas

**Tabla 6:** Distribución de frecuencias de las enfermedades de depósito lisosomal según signos radiológicos de los pacientes notificados al **SIVIGILA**. Tolima, 2017-2018.

Signo radiológico	MPS n = 4		EF n = 5		EG n = 2	
	n	%	n	%	n	%
Deformidad en Matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur	-	-	-	-	1	50,0
Infiltración de la médula ósea fémur	-	-	-	-	1	50,0
Osteopenia	1	25,0	-	-	0	0
Lesiones líticas	0	0	-	-	0	0
Coxa valga	2	50,0	-	-	-	-
Metacarpos cortos y anchos	1	25,0	-	-	-	-
Disostosis	1	50,0	-	-	-	-
Escoliosis	3	75,0	-	-	1	50,0
Lordosis	3	75,0	-	-	-	-
Cifosis	3	75,0	-	-	-	-
Genu valgum	2	50,0	-	-	-	-
Displasia espondilo-epifisiaria	1	25,0	-	-	-	-
Hipoplasia de odontoides	1	25,0	-	-	-	-
Artropatía o Displasia de cadera	3	75,0	-	-	-	-
Dilatación ventricular	2	50,0	-	-	-	-
Aumento de los espacios perivasculares	1	25,0	-	-	-	-
Atrofia cortical	1	25,0	-	-	-	-
Alteración de la sustancia blanca	0	0	2	40,0	-	-
Miocardopatía hipertrófica	1	25,0	0	0	-	-

**Fuente:** Elaboración propia de la autora, con fines académicos.

## Análisis de Supervivencia

**Tabla 7:** Medidas de resumen del tiempo transcurrido desde el diagnóstico a inicio de tratamiento de los pacientes con Mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher, notificados al **SIVIGILA**. Tolima, 2017-2018.

Variable	Media	DE*	Q1**	Mediana	Q3***	Mínimo	Máximo
Tiempo	18,5	19,0	4,5	7,0	32,3	1,7	62,5

(\*) DE: Desviación estándar (\*\*) Q1: Cuartil 1, (\*\*\*) Q3: Cuartil 3

**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos

Dentro de los signos radiológicos en las MPS, se observó que la escoliosis, lordosis y cifosis fueron los signos más frecuentes en la radiografía de columna, con un 75,0% (3 casos), seguido por genu valgum en la radiografía de rodillas, con el 50,0% (2 casos), artropatía o displasia de cadera en la radiografía de cadera (50,0%) y dilatación ventricular en la TAC cerebral o RMN cerebral (50,0%), en ninguno se evidenció ni lesiones líticas en alguna de las radiografías, ni alteración de la

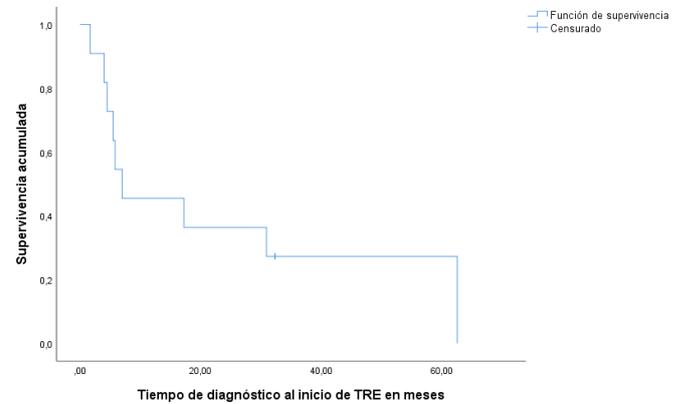
sustancia blanca en las técnicas de neuroimagen. En la EF el único signo radiológico fue el de la alteración de la sustancia blanca encontrada en la TAC cerebral en el 40,0% (2 casos) de los pacientes. El 50,0% (1 caso) de los pacientes con EG presentaron deformidad en Matraz de Erlenmeyer del extremo distal del fémur, al igual que infiltración de la médula ósea del fémur reportada en la RMN de Fémur (Tabla 6).

En el presente estudio se encontró que el tiempo mínimo que transcurrió desde el diagnóstico a inicio de la TRE en los pacientes incluidos fue de 1,7 meses y el máximo de 62,5 meses, con un promedio de 18,5 meses y una desviación de más o menos 19,0 meses del promedio general; además se observó que al 50,0% de los pacientes le iniciaron la TRE máximo a los 7,0 meses (Tabla 7).

De los 11 casos de enfermedades de depósito lisosomal notificadas en el SIVIGILA durante los años 2017 y 2018 incluidos es esta investigación, el 80,0% iniciaron terapia de reemplazo enzimático y el 20,0% no, debido a que se persisten asintomáticos. Se encontró que el 50,0% de los pacientes con diagnóstico de enfermedades de depósito lisosomal tipo Mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher iniciaron tratamiento con terapia de reemplazo enzimático máximo a los 7,0 meses posterior al diagnóstico y la probabilidad de

inicio a los diez meses fue del 45,0% después del diagnóstico (Tabla 8)(Figura 24).

**Figura 25:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)) en los pacientes notificados ante el SIVIGILA. Tolima, 2017-2018.



**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos.

**Tabla 8:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático) y la asociación entre la supervivencia y los 24 factores socio-demográficos en los pacientes con Mucopolisacaridosis, Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher notificados al SIVIGILA. Tolima, 2017-2018

Variable	Categorías	Supervivencia (inicio de la TRE) en meses				Log Rank	P<0,05
		Mediana	10 (%)	20 (%)	30 (%)		
Global		7	45,0	36,0	36,0		
Edad al diagnóstico	De 0 a 5 años	7	50,0	50,0	50,0	11,36	0,02*
	Entre 6 a 11 años	5,5	0	0	0		
	Entre 12 a 17 años	1,7	0	0	0		
	Entre 18 a 28 años	17,2	100,0	-	-		
	Entre 29 a 59 años	5,8	50,0	50,0	50,0		
Municipio de residencia	Ibagué		33,0	17,0	17,0	4,65	0,20
	Guamo		-	-	-		
	Coyaima		50,0	50,0	50,0		
	Rioblanco		-	-	-		
Estrato socioeconómico	Uno	5,5	-	-	-	5,19	0,07
	Dos	30,9	71,0	58,0	58,0		
	Tres	4,5	-	-	-		
Etnia	Indígena	62,5	-	-	-	1,42	0,23
	Ninguno	5,8	40,0	30,0	30,0		
Régimen	Contributivo	4,5	20,0	-	-	6,05	0,01*
	Subsidiado	30,9	67,0	67,0	67,0		

**Fuente:** Elaboración propia de la autora, con fines académicos.  
 (\*) Diferencias estadísticamente significativas.

En relación a la edad de diagnóstico en los pacientes de este estudio se presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edades ( $p = 0,02$ ) como se puede observar en la figura 4, en donde el menor tiempo transcurrido desde el diagnóstico a inicio de la TRE se dio en intervalos de edades entre 12 a 17 años, con inicio de la TRE en su totalidad antes de los diez meses posterior al diagnóstico, y el mayor tiempo fue en edades entre 0 a 5 años, ya que a los treinta meses sólo el 50,0% de los pacientes entre estas edades habían iniciado TRE (Tabla 8).

En cuanto a la etnia no hubo diferencias estadísticamente significativas entre identificarse con una etnia o no (Tabla 8), pero se encontró que aquellos que no se identificaban con una etnia iniciaron TRE antes que aquellos que si lo hicieron (Figura 25).

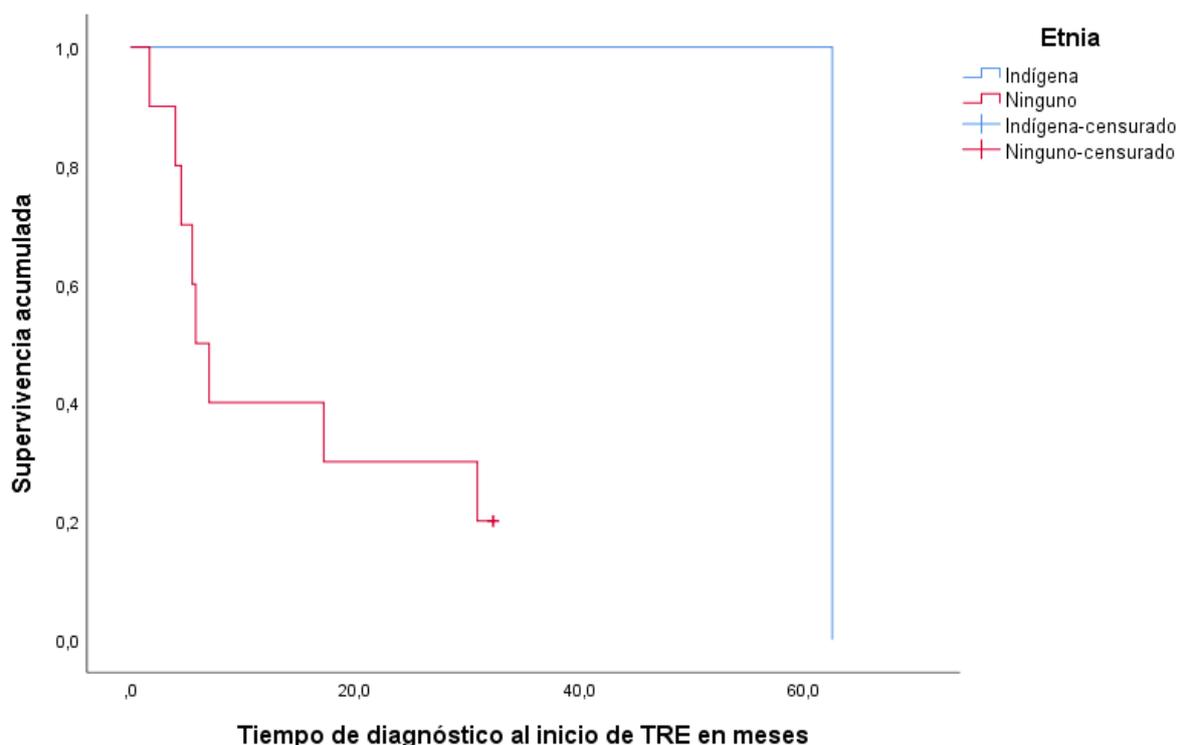
En lo concerniente al estrato socioeconómico, el estrato uno y tres habían iniciado TRE antes de los diez meses, en donde el 50,0% de ellos iniciaron máximo a los 5,5 y 4,5 meses respectivamente; los de estrato dos presentaron una mediana de 30,9 meses con una probabilidad del 71,0% de iniciar a los diez meses, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p = 0,07$ ), aun así, se observó que los de estrato tres fueron los que iniciaron primero, seguidos de los de estrato uno, quedando por último los pertenecientes al

estrato II (Figura 26).

Los pacientes del régimen contributivo mostraron una probabilidad del 20,0% de iniciar la TRE a los diez meses, y antes de los veinte meses la totalidad de los pacientes ya habían iniciado la TRE, evidenciándose diferencias estadísticamente significativas entre el régimen subsidiado y contributivo ( $p=0,01$ ) (Tabla 8), siendo el contributivo el que iniciaba TRE en menor tiempo comparado con el régimen subsidiado (Figura 27).

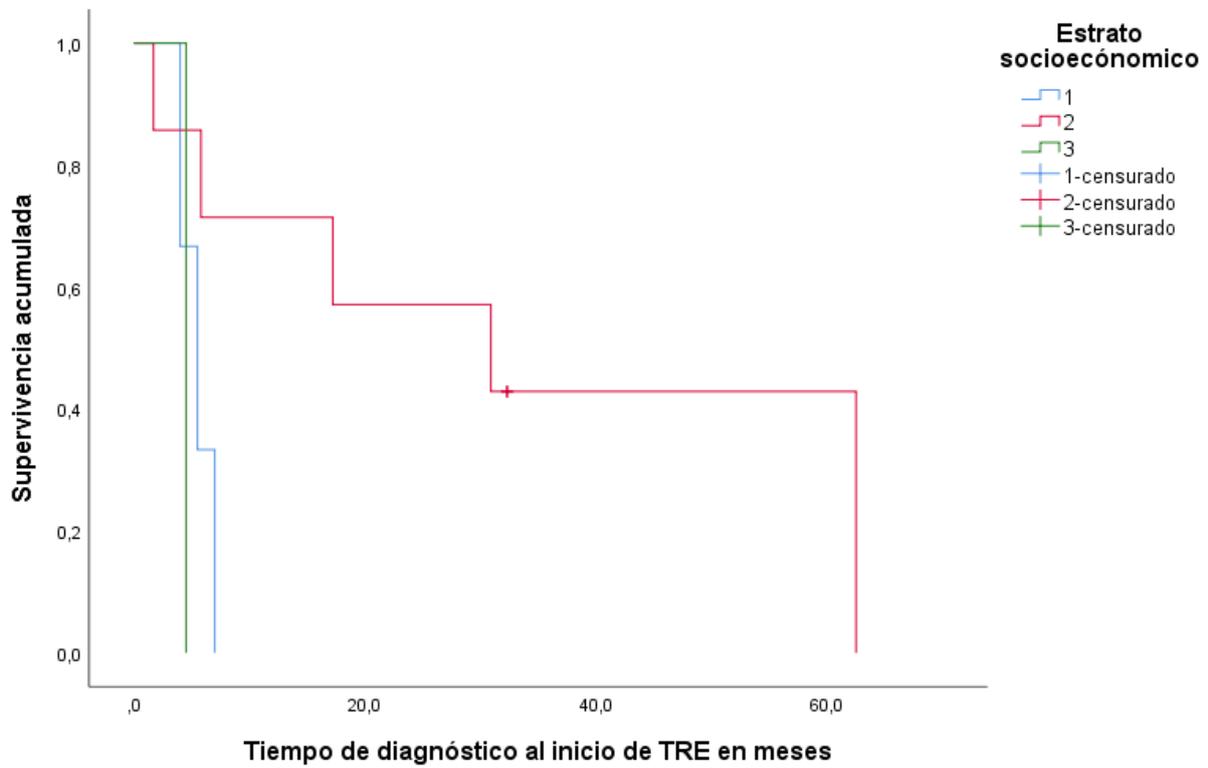
Aquellos pacientes con residencia en la ciudad de Ibagué presentaron una probabilidad del 33,0% de iniciar TRE a los diez meses y del 17% a los veinte y treinta meses, quienes residían en el municipio de Coyaima tenían una probabilidad de inicio del 50,0% tanto a los diez como a los veinte y treinta meses (Tabla 8). Los pacientes de Guamo no iniciaron TRE y aquellos con residencia en Rioblanco fueron quienes iniciaron TRE más temprano, abarcando la totalidad de los pacientes antes de los diez meses, respecto a los residentes del municipio de Coyaima que fueron lo que iniciaron la TRE de forma más tardía (Figura 28), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los municipios de residencia y el inicio de la TRE posterior al diagnóstico ( $p = 0,20$ ) (Tabla 8).

**Figura 26:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)) en los pacientes notificados ante el SIVIGILA según etnia. Tolima, 2017-2018.



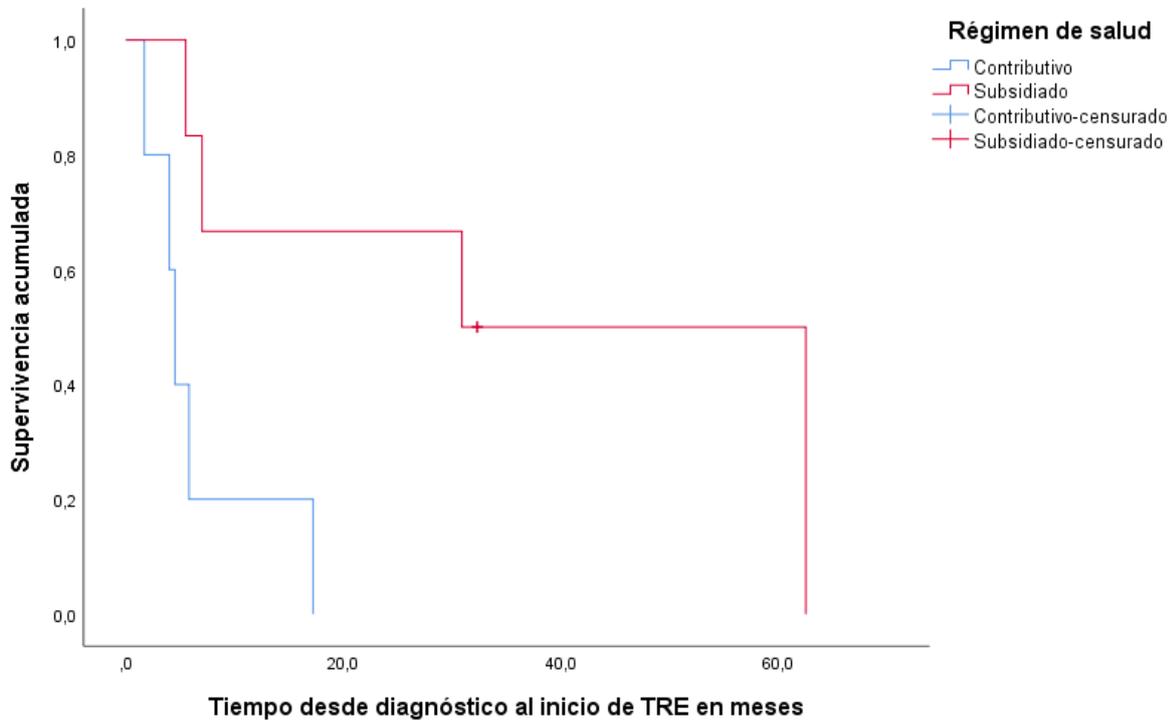
Fuente: Elaboración propia de la autora, para fines académicos.

**Figura 27:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)) en los pacientes notificados ante el SIVIGILA según estrato socioeconómico. Tolima, 2017-2018.



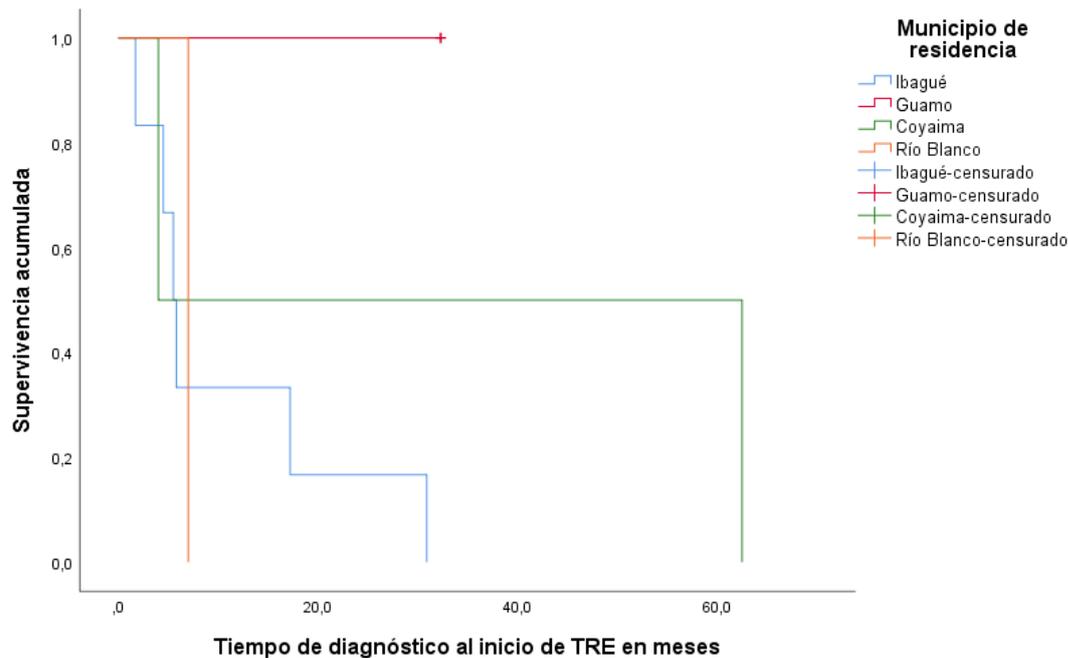
**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos.

**Figura 28:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)) en los pacientes notificados ante el SIVIGILA según régimen de salud. Tolima, 2017-2018.



**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos.

**Figura 29:** Supervivencia (inicio de la Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)) en los pacientes notificados ante el SIVIGILA según municipio de residencia. Tolima, 2017-2018.



**Fuente:** Elaboración propia de la autora, para fines académicos.

## Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

## Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

## Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

## Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

## Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os)

conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

## Bibliografía

1. Suarez Guerrero L, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez S, Contreras García A. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*. 2015; 87(4).
2. García Díaz JD, Mesa Latorre, Corps Fernández, Valbuena Parra. Enfermedades por depósito lisosomal. *Medicine*. 2016; 19(12).
3. Expósito JÁ, Paladio N. Tratamiento de sustitución enzimática en enfermedades por depósito lisosomal: revisión sistemática e impacto presupuestario. *Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.
4. Alméciga-Díaz CJ, Barrera LA. Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. *Springer Nature*. 2019 July.
5. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *The New England Journal of Medicine*. 2016 August; 376(6).
6. Lin HY, Chuang CK, Huang YH, Tu RY, Lin FJ, Lin SJ, et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995–2012. *BioMed Central, Lin et al. Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2016; 11(85).
7. Riera MdT, Sanjurjo P, Dalmau Serra, Miñana I, Guillén Navarro E, Pérez J, et al. Guía para el manejo de las Mucopolisacaridosis. 1st ed. 978-84-16270-04-0 I, editor. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2015.
8. Guillén Navarro E, Blasco AJ, Gutierrez Solana LG, Couce ML, Cancho Candela, Lázaro P. Guía de práctica clínica para el tratamiento del síndrome de Hunter. *Medicina Clínica*. 2013 Septiembre; 141(10).

9. Silva Lopes, Serra Filho DP, Almeida Matos M. Functional independence of pediatric patients with mucopolysaccharidoses. *Acta Ortop Bras.* 2019 January; 27(4).
10. Barba Romero M, Serena J, Puig JM, Valverde C, Climent V, Herrero, et al. Clinical profile of women diagnosed with Fabry disease non receiving enzyme replacement therapy. *Medicina Clínica.* 2019; 153(2).
11. El Abassi R, Singhal, England JD. Fabry's disease. *Journal of the Neurological Sciences.* 2014 June; 344.
12. Di Toro, Favalli, Arbustini. Anderson-Fabry disease. *Journal of Cardiovascular Medicine.* 2018 February; 19(1).
13. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of Lysosomal Storage Disorders. *JAMA.* 1999 January; 281(3): p. 249 - 254.
14. Cantillo JdJ, Rojas W. Enfermedad de Fabry: Descripción de un caso y su evolución en terapia de reemplazo enzimático. *Acta Médica Colombiana.* 2014 Abril - Junio; 39(2).
15. Nakao S, Kodama C, Takenaka T, Tanaka A, Yasumoto Y, Yoshida A, Tei, C. Fabry disease: Detection of undiagnosed hemodialysis patients and identification of a "renal variant" phenotype. *Kidney International.* 2003 April 29; 64(3): p. 801-807.
16. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology - Oxford University.* 2011 October; 50: p. v4-12.
17. Suárez Obando F, Zarante Montoya I. Aspectos clínicos y manejo integral del síndrome de Morquio. *Universitas Médica.* 2007; 48(2): p. 166-174.
18. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, Parini R. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013 February; 109(1): p. 54-61.
19. Lozano Bernal E. Enfermedad de Gaucher: Casuística del Tolima. *Acta médica colombiana.* 2006 Octubre - Diciembre; 31(4): p. 416 - 421.
20. Rua Elorduy M. Enfermedades Metabólicas Lisosomales. *Manifiestaciones Osteoarticulares. Protoc diagn ter pediater.* 2014; 1: p. 231-239.
21. Gómez AM, García Robles R, Suárez Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridoses y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica.* 2012; 32(4): p. 602 - 609.
22. Kato Z, Fukuda S, Tomatsu S, Vega H, Yasunaga T, Yamagishi A, Orii, T. A novel common missense mutation G301C in the N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase gene in mucopolysaccharidosis IVA. *Human Genetics.* 1997 October; 101(1): p. 97-101.
23. Montaña AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: Clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* May 2007; 30(2): p. 165-174.
24. Meikle PJ, Hopwood JJ. Lysosomal storage disorders: emerging therapeutic options require early diagnosis. *European Journal of Pediatrics.* 2003 November; 162(1): p. S34-S37.
25. Harmatz P. Enzyme Replacement Therapies and Immunogenicity in Lysosomal Storage Diseases: Is There a Pattern? *Clinical Therapeutics.* 2015; 37(9): p. 2130 - 2134.
26. Ballabio A, Gieselmann, B. Lysosomal disorders: From storage to cellular damage. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009; 1793(4): p. 684-696.
27. Cozma C, Eichler S, Wittmann G, Flores Bonet A, Kramp GJ, Giese AK, Rolfs A. Diagnosis of Morquio Syndrome in Dried Blood Spots Based on a New MRM-MS Assay. *PLOS ONE.* 2015 July; 10(7): p. 1 - 14.
28. Valayannopoulos V, Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology.* 2011; 50(SUPPL 5).
29. Jackson M, Roberts A, Martin E, Rout Pitt N, Gronthos S, Byers S. Mucopolysaccharidosis enzyme production by bone marrow and dental pulp derived human mesenchymal stem cells. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2015 April; 114(4): p. 584-593.
30. Rowan DJ, Tomatsu S, Grubb JH, Montaña AM, Sly WS. Assessment of bone dysplasia by micro-CT and glycosaminoglycan levels in mouse models for mucopolysaccharidosis type I, IIIA, IVA, and VII. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2013 March; 36(2): p. 235-246.
31. Higuchi T, Shimizu H, Fukuda T, Kawagoe S, Matsumoto J, Shimada Y, Hirato, T. Enzyme replacement therapy (ERT) procedure for mucopolysaccharidosis type II (MPS II) by intraventricular administration (IVA) in murine MPS II. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012 October; 107(1-2): p. 122-128.
32. Morrone A, Caciotti A, Atwood R, Davidson K, Du C, Francis Lyon P, Ryles A. Morquio A Syndrome-Associated Mutations: A Review of Alterations in the GALNS Gene and a New Locus-Specific Database. *Human Mutation.* 2014 August; 35(11): p. 1271-1279.
33. Camelier MV, Burin MG, De Mari J, Vieira TA, Marasca G, Giugliani R. Practical and reliable enzyme test for the detection of Mucopolysaccharidosis IVA (Morquio Syndrome type A) in dried blood samples. *Clinica Chimica Acta.* 2011; 412(19 - 20): p. 1805-1808.
34. Döng VC, Tomatsu S, Montaña AM, Gottesman G, Bober MB, Mackenzie W, Orii T.. Mucopolysaccharidosis IVA: correlation between genotype, phenotype and keratan sulfate levels. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2013; 110(0): p. 129-138.
35. Negretto GW, Deon M, Burin M, Biancini GB, Ribas G, Garcia SC, Vargas CR. In vitro effect of genistein on DNA damage in leukocytes from mucopolysaccharidosis IVA patients. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2014 February; 111(2): p. 205-208.
36. Clarke LA, Winchester B, Giugliani R, Tyłki Szymańska A, Amartino H. Biomarkers for the mucopolysaccharidoses: Discovery and clinical utility. *Molecular Genetics and Metabolism.* 2012 August; 106(4): p. 395-402.
37. Burrow A, Leslie N. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics.* 2008; 2(2): p. 311 - 320.
38. Aerts JM, Kallemeijn WW, Wegdam W, Joao Ferraz M, Van Breemen MJ, Dekke N, Rombach, S. M. Biomarkers in the diagnosis of lysosomal storage disorders: proteins, lipids, and inhibitors. 2011 March; 34: p. 605 - 619.
39. Burton BK. Inborn Errors of Metabolism in Infancy: A Guide to Diagnosis. *Pediatrics.* 1998; 102(E69): p. 1 - 9.
40. Oussoren E. Brands MMM, G. Ruijter GJG, Van der Ploeg AT, Reuser AJJ. Bone, joint and tooth development in mucopolysaccharidoses: Relevance to therapeutic options. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2011; 1812.