

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure, likely a saint or religious figure, seated and holding a book. The figure is surrounded by various symbols, including a cross, a crown, and a lion. The text "UNIVERSITAS SAN CAROLINI" is inscribed around the top half of the seal, and "GUATEMALENSIS" is at the bottom. The words "CONSPICUA" and "ACADEMIA" are also visible on the right side.

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA
ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK**

ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ

CHIQUMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA
ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK**

Estudio descriptivo de serie de casos acerca de la caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el centro de recuperación nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida, Rio Hondo, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.

ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ

CHIQUMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA
ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Presentada al Honorable Consejo Directivo

Por

ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ

Al conferírsele el título de

MÉDICO Y CIRUJANO

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUIMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2019

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO**



RECTOR
M.Sc. Ing. MURPHY OLYMPO PAIZ RECINOS

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Graduados:	Inga. Evelin Dee Dee Sumalé Arenas
Representante de Estudiantes:	A.T. Estefany Rosibel Cerna Aceituno
Representante de Estudiantes:	P.C. Elder Alberto Masters Cerritos
Secretaria:	Licda. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M. A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M. Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente y revisor:	Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Secretario y revisor:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio
Vocal y revisor:	Dr. Edwin Danilo Mazariegos Albanés

Chiquimula, 08 de julio 2019

Señores:

Miembros Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala
Chiquimula, Ciudad.

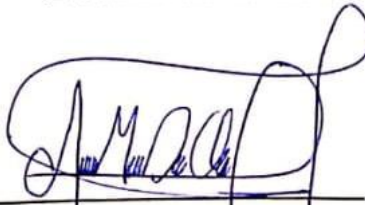
Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK"**

Como requisito previo a optar el título profesional de Médico y Cirujano, en el Grado Académico de Licenciado.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

(F) 

Angela María Duarte Ortiz

Carné 201144372

Chiquimula, 25 de junio 2019

Señor director
Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

Señor director:

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar al bachiller en ciencias y letras Angela María Duarte Ortiz, Carné 201144371 en el trabajo de graduación titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK"**; me dirijo a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar al mencionado sustentante, sobre el contenido de dicho trabajo.

En este sentido, el tema desarrollado plantea describir las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick en pacientes diagnosticados en la ONG Esperanza de Vida, llano verde, Rio Hondo, Zacapa durante los años 2017 al 2018, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para su discusión en el Examen General Publico, previo a optar el Título de Médico y Cirujano, en el Grado Académico de Licenciado.

"ID Y ENSEÑAR A TODOS"
Dr. Edwin Manolo Oliva
MÉDICO Y CIRUJANO
COLEGIADO No. 6274

(F)

Dr. Edwin Manolo Oliva de León

Msc. Pediatría

Colegiado 6274



Chiquimula, 15 de julio del 2019
Ref. MYCTG-56-2019

Ing. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente

Señor Director:

De manera atenta se le informa que la estudiante ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ identificada con el número de carné 201144372 ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación Titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK "**, estudio realizado en Centro de Recuperación Nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida Rio Hondo Zacapa, el cual fue asesorado por el MSc. Edwin Manolo Oliva de León, Pediatra, colegiado 6,274 quien avala y dictamina favorable en relación al estudio.

Se considera que el mencionado trabajo de Graduación cumple con los requisitos mínimos para la elaboración de Trabajos de Graduación contempladas en el Normativo de Trabajos de Graduación de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente; por tal razón recomiendo su aprobación para autorizar los trámites necesarios para su discusión en el Examen General Público, previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana, en el grado Académico de Licenciada.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente;

"Id y Enseñad a Todos"



Ph.D. Rory René Vides Alonzo
-Presidente Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación
- Carrera de Médico y Cirujano- CUNORI-

"42 AÑOS SIRVIENDO A LA EDUCACIÓN SUPERIOR EN EL NORORIENTE"

Nota: La información y conceptos contenidos en el presente Trabajo es responsabilidad única del autor.

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/-Archivo-
Mdo/

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO



Chiquimula, 15 de julio del 2019
Ref. MYCTG-55-2019

Ing. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente

Señor Director:

De manera atenta se le informa que la estudiante ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ identificada con el número de carné 201144372 ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación Titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK "**, estudio realizado en Centro de Recuperación Nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida Rio Hondo Zacapa, el cual fue asesorado por el MSc. Edwin Manolo Oliva de León, Pediatra, colegiado 6,274 quien avala y dictamina favorable en relación al estudio.

Se considera que el mencionado trabajo de Graduación cumple con los requisitos mínimos para la elaboración de Trabajos de Graduación contempladas en el Normativo de Trabajos de Graduación de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente, por tal razón recomiendo su aprobación para autorizar los trámites necesarios para su discusión en el Examen General Público, previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana, en el grado Académico de Licenciada.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente;

"Id y Enseñad a Todos"

MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
Coordinador - Carrera de Médico y Cirujano-
Centro Universitario de Oriente



"42 AÑOS SIRVIENDO A LA EDUCACIÓN SUPERIOR EN EL NORORIENTE"

Nota: La información y conceptos contenidos en el presente Trabajo es responsabilidad única del autor.

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/- Archivo-
Mdo/

D-TG-MyC-113/2019

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO **HACE CONSTAR QUE:** Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **ANGELA MARÍA DUARTE ORTÍZ** titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK”**, trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como Trabajo de Graduación a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA**.

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el veintidos de agosto de dos mil diecinueve.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordon
DIRECTOR
CUNORI - USAC



AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS HERMANOS

A MIS FAMILIARES

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS AMIGOS

A MIS ANGELES

AL COORDINADOR DE LA CARRERA

M. Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

A LOS REVISORES

Dr. Carlos Iván Arriola Monasterio

Dr. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

Dr. Rory René Vides Alonzo

Ing. Agr. Christian Edwin Sosa Sancé

A MI ASESOR

Dr. Edwin Manolo Oliva

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE –CUNORI-

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA, HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA Y

A LA ONG ESPERANZA DE VIDA.

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: primero por la vida, por permitirme llegar hasta aquí, por permitirme lograr esta meta, gracias por la sabiduría brindada en todo momento y por guiar mis pasos, por no abandonarme en ningún momento y escuchar cada suplica durante mi vida.

A MIS PADRES: Jorge Armando Duarte Beza e Ingrid Carolina Ortiz de Duarte, gracias por su apoyo en todo momento, por estar conmigo en cada paso. Tengo a los mejores padres del mundo que son un ejemplo de vida para nosotros cuatro, que nos han enseñado a luchar por nuestros sueños, a tomar decisiones en esos momentos difíciles. Me han enseñado el camino correcto de la vida, me han dado su amor y me han enseñado a dar todo en cada cosa que emprendo. Gracias por transmitir su sabiduría con nosotros sus hijos, para poder guiar nuestra vida por el camino del bien. Hoy yo les digo lo hemos logrado, sé que fue un largo caminar, donde muchas veces fue difícil comprender todo lo que estaba pasando, donde corrieron por mí, donde aguantaron mi estrés, pero siempre estaban a mi lado mostrándome su apoyo incondicional y sus consejos para así tomar las mejores decisiones. Este logro es para ustedes y gracias a ustedes, es más suyo que mío. Solo puedo decir gracias, mil gracias por su amor, por su apoyo, por su paciencia, nunca los olviden que los amo con toda el alma.

A MIS HERMANOS: Oscar Armando, Jorge Alberto y Esteban Andree, este acto también va para ustedes que han estado ahí en todo momento, que me han visto en este caminar, que me han apoyado, que han corrido por mí y para mí. A los mayores gracias por ser un ejemplo para mí y animarme a luchar cada día y a ti Esteban gracias porque a tu corta edad has sido un apoyo muy grande para mí. Perdón si me perdí fechas importantes, pero de corazón siempre estoy con ustedes y siempre estaré. Los amo infinitamente.

A MI FAMILIA: A mis abuelos, Valerio Duarte, Angela Beza, Catalina Morales, Oscar Ortiz gracias por ser un ejemplo de vida para mí, y estar a mi lado, este triunfo es para ustedes. Al resto de mi familia quiero agradecer por su apoyo.

A MIS ÁNGELES: Cuando inicie esta carrera la inicie con dos personas que ahora están en el cielo y sé que desde arriba celebran conmigo este triunfo, sé que confiaron en mí en todo momento y me apoyaron, esto también es para ustedes. José Andrés Soto Mejía y Anabella Orellana de Cheves.

A MI NOVIO: Hugo Alejandro Villafuerte Lemus, le agradezco a Dios por ponerlo en este camino llamado vida, por su apoyo en todo momento, por su paciencia, por todo su amor, gracias infinitamente por comprensión y estar a mi lado durante este proceso. Lo amo mucho.

A MIS ASESOR DE TESIS: Dr. Edwin Manolo Oliva, por orientarme de la manera más cordial en este proceso, por ser un gran maestro y brindarme sus conocimientos tanto científicos como experiencias de la vida, gracias por inspirarme a ser mejor médico cada día y enseñarme amar aún más la pediatría, le guardo un cariño muy grande.

GENETISTA: Dr. Jorge Ortiz por su aporte profesional durante este proceso.

A MIS CATEDRÁTICOS: Por participar en mi formación como médico compartiendo sus invaluable conocimientos. Dichoso aquel que estudia para aprender, superarse y enseñar. Muchos de ellos se convierten en tus amigos y son un apoyo muy grande, gracias por enseñarme no solo conocimientos científicos sino también de este caminar que es la vida. Gracias por ser una inspiración para crecer como persona y como profesional.

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: A mi mejor amigo Carlos Eduardo Serrano Cruz, agradezco a Dios por ponerte en vida, tenerte como amigo es una bendición, gracias por estar en los momentos difíciles y tener siempre las mejores palabras y también por estar en los mejores momentos. Durante este caminar te vas encontrando a personas maravillosas, personas que terminan siendo hermanos en esta vida, este caminar no hubiera sido lo mismo, ni lleno de tantas anécdotas sin ustedes. Sin su apoyo, porque siempre estábamos apoyándonos unos a otros. Son tantos que no acabaría de

nombrarlos, cada uno es un gran ser humano, gracias por enseñarme a crecer y a ser fuerte en todo momento. Es difícil saber que cada uno toma su camino ahora, cuando con ellos compartiste tantos momentos únicos e inolvidables, tantos quedaron en los salones de clase, en los pasillos de este centro universitario y en los hospitales que fueron nuestro segundo hogar, los llevare siempre en el corazón. Y siempre recordare cada experiencia, cada momento juntos. A mis amigos externos de la universidad que me acompañaron en este caminar, que siempre tenían las palabras adecuadas para cada momento. No acabaría de nombrarlas, pero hoy están aquí. A mis hermanos de la comunidad gracias por cada oración que elevaron por mí.

A LA UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA Y AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE: Por ser mi casa de estudios y obsequiarme la educación necesaria para mi formación como médico.

RESUMEN

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Angela M. Duarte O.¹, Dr. Edwin M. Oliva², Dr. Ronaldo A. Retana³, Dr. Edwin D. Mazariegos⁴, M.A. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos I. Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴.

Universidad de San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, finca el Zapotillo
zona 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027

Introducción: Niemann-Pick (NP) enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada como un error innato del metabolismo, de los cuales pertenece a la clasificación de depósito lisosomal. Se carecía de un estudio sobre esta enfermedad a nivel nacional y centroamericano; por lo que se volvió necesario realizar un estudio de esta naturaleza. **Objetivo:** describir las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad. **Material y métodos:** estudio descriptivo de series de casos realizado en 3 pacientes ingresados y diagnosticados en Centro de Recuperación Nutricional (CRN) “Liberty”, Esperanza de Vida, Llano Verde, Zacapa, utilizando una boleta de recolección de datos elaborada. **Resultados:** El 100% de los pacientes cursó con hepatoesplenomegalia, hipotonía generalizada, falla de medro y detención de los hitos del desarrollo; 66% presentó problemas para la deglución y 44% afectación pulmonar. El 100% de los pacientes cursó con anemia, trombocitopenia y pruebas de función hepática elevadas. El 100% de los pacientes se realizó pruebas genéticas, y en el 100% se encontró deficiencia de la enzima esfingomielinasa ácida, solo en el 66% de los pacientes se determinó anomalía en la secuenciación del gen SMPD1. **Conclusiones:** El 100% de casos (n=3) fue NP tipo IA, presentando anemia, trombocitopenia y pruebas de función hepática elevadas; y en laboratorios genéticos presentaron deficiencia de la esfingomielinasa ácida. Se determinó que la incidencia en los departamentos de Chiquimula y Zacapa, durante los años 2017 y 2018, fue de 1 caso por cada 10,920 nacidos vivos.

Palabras claves: enfermedad de Niemann-Pick, hepatoesplenomegalia, desnutrición severa.

¹ Investigador ² Asesor de tesis ³ Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI ⁴ Revisores de tesis.

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERIZATION OF NIEMANN-PICK DISEASE

Angela M. Duarte O.¹, Dr. Edwin M. Oliva², Dr. Ronaldo A. Retana³, Dr. Edwin D. Mazariegos⁴, M.A. Rory R. Vides⁴, M.Sc. Carlos I. Arriola⁴, M.Sc. Christian E. Sosa⁴.

University of San Carlos de Guatemala, Eastern University Center, CUNORI, El Zapotillo Farm
zone 5 Chiquimula tel. 78730300 ext. 1027

Introduction: Niemann-Pick (NP) is a disease characterized as an innate metabolism error, of which belongs to the classification of lysosomal deposits. It is a genetic disease of autosomal recessive inheritance. Before this study nationwide and on Central American level lacked studies about this specific disease; so, it became necessary to conduct a study of this nature. **Objective:** describe the clinical and laboratory characteristics of NP disease. **Materials and methods:** descriptive study of case series performed on 3 patients admitted and diagnosed at the Nutritional Recovery Center (CRN) "Liberty", Esperanza de Vida, Llano Verde, Zacapa, using an elaborate data collection card. **Results:** 100% of patients course with hepatosplenomegaly, generalized hypotonia, failure to thrive and detention of developmental milestones. 66% had problems swallowing and 44% lung involvement, 100% of patients course with anemia, thrombocytopenia and elevated liver function tests. Genetic testing was made in 100% of patients, by means of these tests it was determined at a 100% of them acid sphingomyelinase deficiency, only in 66% of patients it was found SMPD1 abnormal gene sequence. **Conclusions:** 100% of cases (n = 3) were NP type IA, presenting anemia, thrombocytopenia and tests of high function liver; and in genetic studies presented deficiency of acid sphingomyelinase. Incidence was determined in the departments of Chiquimula and Zacapa, during the years 2017 and 2018, and it was 1 case for every 10,920 live births.

Key words: Niemann-Pick disease, hepatosplenomegaly, severe malnutrition.

¹Researcher ²Thesis advisors ³Coordinator of the Career of Physician and Surgeon, CUNORI ⁴Thesis reviewers

ÍNDICE

Contenido	Página
RESUMEN	i
INTRODUCCIÓN	ii
I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Antecedentes	1
1.2 Hallazgos y estudios realizados	3
1.3 Definición del problema	6
II. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO	7
2.1 Delimitación teórica	7
2.2 Delimitación geográfica	7
2.3 Delimitación institucional	7
2.4 Delimitación temporal	7
III. OBJETIVO GENERAL	8
IV. JUSTIFICACIÓN	9
V. MARCO TEÓRICO	10
5.1 Enfermedad de Niemann-Pick	10
5.1.1 Clasificación	10
5.1.2 Fisiopatología	11
5.2 Tipo I: deficiencia de esfingomielinasa ácida	11
5.2.1 Niemann-Pick A	12
5.2.2 Niemann-Pick B	14
5.2.3 Diagnóstico	16
5.2.4 Datos de laboratorio	18
5.2.5 Seguimiento	19

5.2.6	Tratamiento	21
5.3	Tipo II:	21
5.3.1	Niemann-Pick tipo C	21
5.3.2	Diagnóstico	23
5.3.3	Seguimiento	24
5.3.4	Tratamiento	24
5.3.5	NPD-D	25
5.4	Afectación pulmonar en Niemann-Pick	25
5.5	Desnutrición	26
5.6	Falla de medro	27
VI.	DISEÑO METODOLÓGICO	28
6.1	Tipo de estudio	28
6.2	Área de estudio	28
6.3	Universo	28
6.4	Sujeto y objeto de estudio	28
6.5	Criterios de inclusión	28
6.6	Criterios de exclusión	28
6.7	Variables	28
6.8	Operacionalización de variables	29
6.9	Técnica e instrumento de recolección de datos	29
6.10	Procedimiento para la recolección de la información	30
6.11	Plan de análisis	30
6.12	Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación	30
6.13	Cronograma	31
6.14	Recursos	32

6.14.1	Humanos	32
6.14.2	Físicos	32
6.14.3	Financieros	32
	Útiles de oficina	32
VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS		33
VIII. ANÁLISIS GENERAL		45
IX. CONCLUSIONES		51
X. RECOMENDACIONES		52
XI. PROPUESTA		53
XII. BIBLIOGRAFÍA		55
XIII. ANEXOS		60

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		Página
1	Distribución según el sexo de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	39
2	Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	39
3	Distribución de síntomas y signos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	41
4	Distribución de la cronológica de la sintomatología en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	42
5	Distribución de resultados de laboratorios no genéticos en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	43
6	Distribución de los laboratorios genéticos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.	44

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA		Página
1	TAC el área pulmonar superior (A) e inferior (B) muestran un engrosamiento difuso y suave de la interlobular septal y líneas intralobulares	26
2	TAC zonas muestra engrosamiento suave de los septos interlobulares, asociados con áreas focales de opacidad suelo-vidrio (flechas)	26
3	TAC muestran regiones entremezcladas de opacidad de vidrio esmerilado e interlobular. Engrosamiento septal	26
4	radiografía de paciente 2 con patrón reticular	35
5	radiografía de tórax y abdomen de paciente 2 donde se observa persistencia de patrón reticular persistente y gas interesa y hepatoesplenomegalia	35
6	radiografía de tórax de paciente 2 donde se evidencia una ampliación del patrón reticulonodular.	36
7	Mapa de ubicación geográfica de la procedencia de los pacientes confirmados con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano verde, Zacapa, años 2017 al 2018.	40

ÍNDICE DE FOTOS

FOTO		Página
1	Evidencia de hepatoesplenomegalia y distensión abdominal en paciente 1.	34
2	Se evidencia desnutrición severa y distensión abdominal debido a hepatoesplenomegalia en paciente 2.	37
3	Se evidencia de distensión abdominal hepatoesplenomegalia en paciente 3.	38

RESUMEN

Niemann-Pick (NP) enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada como un error innato del metabolismo, de los cuales pertenece a la clasificación de depósito lisosomal. Es caracterizada como una enfermedad rara debido a su baja incidencia, la cual es 1 caso por cada 250,000 nacidos vivos. Actualmente se carecía de un estudio sobre esta enfermedad a nivel nacional y centroamericano; por lo que se volvió necesario realizar un estudio de esta naturaleza.

En este estudio descriptivo de series de casos realizado en 3 pacientes ingresados y diagnosticados en Centro de Recuperación Nutricional (CRN) "Liberty", Esperanza de Vida, Llano verde, Zacapa, utilizando una boleta de recolección de datos elaborada. Se determinó que, el 100% de los pacientes cursó con hepatoesplenomegalia, hipotonía generalizada, falla de medro y detención de los hitos del desarrollo; el 66% presentó problemas para la deglución y 44% afectación pulmonar. El 100% de los pacientes cursó con anemia, trombocitopenia y pruebas de función hepática elevadas. El 100% de los pacientes se realizó pruebas genéticas, y en el 100% se encontró deficiencia de la enzima esfingomielinasa ácida, solo en el 66% de los pacientes se determinó anomalía en la secuenciación del gen SMPD1, y la incidencia obtenida fue de 1 caso por cada 10,920 nacidos vivos de los departamentos de Zacapa y Chiquimula de los años 2017 y 2018, donde se supera la incidencia a nivel mundial.

Recomendaciones: Dar a conocer datos del estudio, realizar fondo de ojo a pacientes con desnutrición asociado a hepatoesplenomegalia y referir a pacientes con desnutrición severa asociado a hepatoesplenomegalia al CRN Liberty para realización de prueba diagnóstica.

INTRODUCCIÓN

Niemann-Pick es una enfermedad caracterizada como un error innato del metabolismo, de los cuales pertenece la clasificación de depósito lisosomal, siendo una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva. Esta patología se divide en dos grandes tipos, tipo I, comprendido por NPD-A y NPD-B, los cuales se deben a una deficiencia de la enzima esfingomielinasa ácida; y tipo II, comprendido por NPD-C y NPD-D, las cuales se deben a una alteración genética en el gen NPC1 y/o NPC2.

Esta enfermedad ha sido estudiada en diferentes países mediante estudios retrospectivos de casos, con el objetivo de describir el curso de la enfermedad y las características clínicas. La enfermedad Niemann-Pick tiene una incidencia de 1 caso por cada 200,000 nacidos vivos, debido a esta baja incidencia es categorizada como una patología rara. Se carecía de estudios sobre esta enfermedad, tanto a nivel nacional, como centroamericano. A pesar de la baja incidencia de esta enfermedad, en el oriente de Guatemala existen casos confirmados. Actualmente se carece de tratamiento específico, por lo cual únicamente se da tratamiento sintomático.

Para analizar esta problemática se realizó este estudio descriptivo de series de casos, con la finalidad describir los primeros casos confirmados genéticamente en Guatemala, que fueron ingresados en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty” de la ONG, Esperanza de Vida, ubicada en la aldea Llano Verde, del municipio de Rio Hondo, Zacapa; durante los años 2017 a 2018. Con el fin describir las características clínicas y de laboratorio, así también los principales datos epidemiológicos.

De los pacientes de este estudio el 66% de los pacientes fue masculino, la edad promedio fue 9.6 meses, se presentó un 100% de mortalidad. Geográficamente el 66% tenían origen de Chiquimula. El 100% de los pacientes curso con hepatoesplenomegalia, hipotonía generalizada, falla de medro, detención de los hitos del desarrollo. En los datos de laboratorio el 100% de los pacientes curso con anemia, trombocitopenia, pruebas de función hepática elevadas y en pruebas genéticas el 100% presenta deficiencia de la enzima esfingomielinasa ácida.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Antecedentes

Niemann-Pick (NP) es una enfermedad de depósito lisosomal transmitida por herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la acumulación de esfingomielina, colesterol y otros lípidos en diferentes órganos (Villamandos y Santos-Lazano, 2014)

En 1914 un pediatra alemán Albert Niemann descubrió una serie de síntomas de lo que en ese momento era una enfermedad no conocida. Sus hallazgos provenían de una paciente quien tenía síntomas característicos de la enfermedad de Gaucher pero la muerte temprana de esta paciente lo hizo pensar que era una variación de dicha enfermedad (Salinas, 2009).

En 1927 el patólogo alemán, Ludwig Pick analizó casos de niños con síntomas similares a los que Niemann había especificado. Es entonces cuando esta afectación fue diferenciada de Gaucher tomando el nombre de Niemann-Pick en honor a los dos médicos especialistas alemanes (Schuchman y Desnick, 2017).

La primera descripción fue realizada por Crocker y Faber en 1958, en un niño de 18 meses con crecimiento de hígado y deterioro neurológico rápido. En 1961 Crocker la clasifica la enfermedad como 4 tipos en función al órgano que se afecta y la edad del inicio de síntomas. NP tipo A (NPA) lo describe en la edad infantil y con mucha agresividad. NP tipo B (NPB) con manifestaciones viscerales (hígado y bazo). NP tipo C (NPC) y NP tipo D (NPD) con inicio tardío de la enfermedad (Villamandos y Santos-Lozano, 2014).

En 1966 Brandy clasifica estos 4 tipos en dos grandes categorías. Tipo I incluye a NPA y NPB, los cuales presentan un déficit de la enzima esfingomielinasa (ASM); por lo cual se acumula esfingomielina en las células, lo que provoca un mal funcionamiento de los órganos donde esto ocurre. El déficit de ASM es debido a la mutación del gen SMPD1, el cual se encuentra en la sub-banda 1 o 4, de la banda 5, de la región del brazo corto del cromosoma 11. NPA es de inicio neonatal y muerte temprana, en los primeros 2 o 3 años de vida. En NPB la edad diagnóstica es variable, inicia en la infancia tardía (<6

años) o en la edad adulta. La incidencia de NP tipo I es de 1 caso por 250,000 nacidos vivos (Villamandos y Santos-Lozano, 2014).

El tipo II incluye NPC y NPD, esta categoría se caracteriza por un defecto en el transporte de lipoproteína de baja densidad (LDL) derivadas del colesterol. Estos lípidos se acumulan en diferentes órganos, principalmente en el hígado, bazo y cerebro. NPC es causado por una mutación de los genes NPC1 o NPC2, los cuales tienen la función de codificar las proteínas responsables del transporte lípido intracelular. La incidencia de NPC es de 1 caso entre 120,000-150,000 nacimientos vivos (Villamandos y Santos-Lozano, 2014).

Actualmente no existe una cura capaz de acabar con esta enfermedad, pero se encuentra en investigaciones. Estas investigaciones se llevan a cabo en dos enfoques, para NPA y NPB se investiga sobre el trasplante de células hematopoyéticas y en el remplazamiento enzimático. Mientras que para el NPC el único tratamiento disponible en Europa es Miglustat; el cual es capaz de inhibir la enzima responsable de la canalización del primer paso para la síntesis de glucoesfingolípidos. Su uso se limita para manifestaciones neurológicas en pacientes adultos como pediátricos vivos (Villamandos y Santos-Lozano, 2014).

En Guatemala en el año 2018 se presentó un caso de la enfermedad de Niemann-Pick en el primer concurso de presentación de casos clínicos durante el XXVI Congreso de Residentes de Pediatría. Dicho caso fue referido del Hospital Regional de Zacapa y diagnosticado en el Centro de Recuperación Nutricional "Liberty", que funciona como parte de los programas de la Organización de Beneficio Social Esperanza de Vida, en la Aldea Llano Verde, Rio Hondo, Zacapa. Realizado por la estudiante Angela Duarte del Centro Universitario de Oriente CUNORI, con el cual obtuvo el primer lugar.

1.2 Hallazgos y estudios realizados

En el año 2010, Pedro Margolles y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de cálculo de presentación clínica, tasa de incidencia de la enfermedad Niemann-Pick, en el hospital de Asturias, en España entre los años 1996-2008. En este estudio se evaluaron las características identificativas (edad, sexo, residencia), los factores etiopatogénicos, las formas de presentación clínica (signos y síntomas), las fechas del diagnóstico, los distintos métodos diagnósticos utilizados y los tratamientos aplicados.

Resultados: hubo un total de 2 casos diagnosticados con una tasa de incidencia de 1.81 casos por millón de habitantes. Se encontró un caso de cada sexo, sin antecedentes familiares previos. Sus edades eran 54 y 72 años al inicio de los síntomas. El 100% de pacientes presentó molestias en el abdomen y afectación del bazo, inestabilidad para la marcha (50%), paniculitis (50%) o visión borrosa (50%). No se presentaron alteraciones respiratorias en ninguno de los casos. La anatomía patológica se caracterizó en el 100% de los casos por una afectación esplénica, y en el 50% por aparición de células espumosas en la medula ósea, depósito de cadenas ligeras en el riñón y granuloma pulmonar. En uno de los casos fue necesario el trasplante de bazo.

Conclusiones: se trata, por tanto, de una enfermedad de baja incidencia y prevalencia, cuyo diagnóstico tuvo lugar en la edad adulta de las personas afectadas debido a los múltiples y dispares síntomas que presentaban. En ambos casos, la calidad de vida no pareció demasiado mermada (Margolles et al.,2017).

En el año 2004 Melissa P. Wasserstein y agregados publicaron los resultados de un estudio longitudinal de 10 años de la historia natural de la enfermedad de Niemann-Pick tipo B en el centro de investigación clínica general de Mount Sinai, Florida. Los objetivos de este estudio fueron documentar la historia natural de la enfermedad en una gran población de pacientes clínicamente heterogénea que se realizó un seguimiento de 10 años y determinar cómo influye el genotipo en el fenotipo.

Resultados: todos los pacientes con bazo intacto tenían esplenomegalia y todos menos uno hepatomegalia. En vista inicial el 39% tenía trombocitopenia y el 3% tenía leucopenia. En vista final los porcentajes aumentaron a 54% y 34%, respectivamente.

Las disminuciones medias anuales en el recuento de plaquetas y en el recuento de leucocitos fueron 17×10^3 y de 0.2×10^3 , respectivamente. El perfil lipídico aterogénico típico fue peor en los pacientes mayores. Un total de 69% de los pacientes tenía una baja capacidad de difusión de monóxido de carbono, y más de un tercio tenía un volumen espiratorio forzado bajo 1 segundo, capacidad vital forzada y volumen forzado en 1 segundo/capacidad vital forzada en la vista inicial.

Todas las medidas de función pulmonar mostraron un deterioro gradual con el tiempo. La disfunción hepática se caracterizó por la elevación estable de las transaminasas hepáticas y la bilirrubina. Los homocigotos para $\Delta R608$, P323A y P330R tenían una enfermedad más leve que los pacientes con todos los otros genotipos. Conclusiones: La historia natural de la NPD-B se caracteriza por hepatoesplenomegalia con hiperesplenismo progresivo, empeoramiento del perfil lipídico aterogénico, deterioro gradual de la función pulmonar y disfunción hepática estable (Wasserstein et al. 2004).

Jorge Zarco y colaboradores publicaron dos estudios. El primero en el año 2014, el cual era un estudio retrospectivo de expedientes clínicos de pacientes con enfermedad de NP tipo B, diagnosticados en el departamento de Medicina Interna del Instituto Nacional de Pediatría de México, durante el periodo del 2001 al 2011. En este se describió la evolución clínica y los datos obtenidos de los exámenes de laboratorio, estudios radiográficos, de gabinete e histopatológicos. Se encontraron 3 pacientes con diagnóstico de la enfermedad, dos de ellos masculinos de entre 2 y 11 años.

Resultados del estudio fueron: los síntomas se iniciaron alrededor de los 3 años (2-5 años); el diagnóstico se estableció aproximadamente a los 5 años 3 meses (2-11 años) con base en el cuadro clínico sugerente y en la detección de células espumosas en el aspirado de medula ósea en los tres pacientes; en la biopsia hepática en dos de ellos y en la determinación de la enzima esfingomielinasa en los tres; hematológicamente en los tres; alteración en el perfil de los lípidos en los tres; afectación cardíaca en uno; manifestaciones oculares en uno; retraso en el crecimiento en los tres. En ninguna familia se detectó consanguinidad ni endogamia.

Conclusiones fueron las siguientes: Muestra el carácter multisistémico y la variabilidad clínica de la enfermedad que se caracteriza, principalmente, por hepatoesplenomegalia

y disfunción hepática. Existe hiperesplenismo progresivo, perfil lipídico aterogénico y deterioro gradual de la función pulmonar, entre otras manifestaciones sistémicas. Para confirmar el diagnóstico se requiere la determinación de esfingomielasa ácida.

El segundo estudio fue realizado en el año 2017, el cual fue estudio retrospectivo de expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de NP Tipo A, en la misma institución durante el periodo del 2000-2013. En este estudio se describió la evolución clínica y los datos obtenidos en el examen oftálmico, medidas antropométricas, análisis de laboratorio, ultrasonido de abdomen, tomografía de cráneo o resonancia magnética cerebral, radiografía de tórax, serie ósea, ecocardiograma, electroencefalograma, potenciales auditivos y visuales, estudios histopatológicos. Se obtuvo información de enfermedades intercurrentes y causas de muerte.

Resultados del estudio fueron: la sintomatología comenzó en promedio a los 5.9 meses (2 a 16 meses) y el diagnóstico definitivo se realizó a la edad de los 15.6 meses (3 a 33 meses) a través del cuadro clínico sugestivo, con presencia de células espumosas en el aspirado de médula ósea 12/12 (100%) y deficiencia de la enzima esfingomielasa ácida en 12/12 pacientes (100%). La biopsia hepática fue sugestiva de enfermedad por atesoramiento en 5/12 (41.6%). Las manifestaciones clínicas por orden de frecuencia fueron: hepatoesplenomegalia y afección neurológica en 12/12 (100%), alteración pulmonar 11/12 (91.6%), hematológica 9/12 (80%), oftalmológica con mancha rojo cereza 9/12 (75%), ósea 6/12 (50%), y cardíaca 4/12 (33.3%). Únicamente hubo antecedente de consanguinidad en 4 familias (33.3%).

Conclusiones fueron las siguientes: el curso clínico de la enfermedad de NP tipo A es muy similar entre los pacientes afectados, el primer dato clínico detectado es la hepatoesplenomegalia. Los pacientes están asintomáticos los primeros 4 meses de vida, posterior a los cuales presentan un curso neurodegenerativo que conduce a la muerte antes de los 3 años (Zarco-Román et al. 2014, 2017).

1.3 Definición del problema

Niemann-Pick es una enfermedad genética recesiva, está categorizada en dos tipos, los cuales a su vez se subdividen en NPA y NPB (Tipo I) y NPC y NPD (Tipo II). Esta patología es poco frecuente, presenta una incidencia de 1 caso por cada 250,000 nacidos vivos, para NP tipo I, y una incidencia de 1 caso por cada 120,000-150,000 nacidos vivos para NPC. Dependiendo el tipo que afecte al paciente esta puede llegar a ser muy agresiva. Actualmente se encuentra sin un tratamiento, únicamente se puede brindar soporte de síntomas y signos. Se encuentra en investigaciones tratamientos para esta enfermedad.

A pesar de la baja incidencia de casos, es importante dar a conocer que en Guatemala existe esta enfermedad y hasta donde se conoce, los presentes constituyen los primeros casos confirmados. El diagnóstico molecular y enzimático aún no es posible realizarlo en Guatemala, rara vez se realiza en pacientes que presentan el cuadro clínico de esta enfermedad, debido a que no son únicos de ella, rara vez es considerada en el diagnóstico diferencial. En Guatemala existe la posibilidad de estudiarla a través de una empresa farmacéutica que colabora en la toma y envió de muestras al extranjero.

Los pacientes cursan con desnutrición severa secundaria a la enfermedad, falla de medro y hepatoesplenomegalia como sus primeros signos. Estos signos y síntomas se intentan explicar con el estado nutricional y se obvian, por el desconocimiento de esta patología, los cuales progresan a órganos masivos. Suelen cursar también con afectación pulmonar las cuales suelen ir desde síntomas, hasta insuficiencia respiratoria. En las radiografías se observa patrón reticular o retículo-nodular y eventualmente en forma de panal. Lo cual estando en una zona endémica de tuberculosis es el primer diagnóstico al cual se le atribuye dicho patrón, lo cual hace ver que esta enfermedad puede ser un diagnóstico diferencial de ello.

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el centro de recuperación nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida?

II. DELIMITACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 Delimitación teórica

El presente estudio tiene una delimitación teórica de carácter clínico epidemiológico, ya que se dirige a establecer la enfermedad de Niemann-Pick determinando sus características clínicas y de laboratorio, de los pacientes con diagnóstico establecido de dicha patología.

2.2 Delimitación geográfica

El estudio se realizó con los expedientes de los pacientes diagnosticados en la ONG esperanza de vida, en el centro de recuperación nutricional Liberty. Kilómetro 146.5 Carretera A El Atlántico aldea Llano Verde, 19006-Rio Hondo, Zacapa, Guatemala.

2.3 Delimitación institucional

La ONG de beneficio social inicio en Guatemala en el año 1987 con la misión de esperanza de vida es la unión de las personas para salvar vidas en Guatemala. La visión siempre ha sido rescatar las futuras generaciones de Guatemala y el mundo a través de poner en práctica el Evangelio, ayudando al próximo. Tiendo como objetivo nunca satisfacer una necesidad física sin satisfacer una necesidad espiritual.

En el centro de recuperación nutricional es de referencia, por lo cual llegan pacientes referidos de centros de salud y puestos de salud; y a demás también llegan pacientes que son rescatados por la institución de situaciones extremas. Donde tenemos pacientes desde desnutrición severa a desnutrición leve. Pacientes con desnutrición primaria y secundaria, a los cuales se les da seguimiento mes a mes luego de ser egresados. También se ven diversas patologías a las cuales se les da su debido seguimiento, siendo los más frecuentes síndromes nefrótico, síndrome convulsivo, cardiopatías, fibrosis quística, artritis idiopática juvenil, síndrome antifosfolípidos entre otros.

2.4 Delimitación temporal

Este estudio se llevó a cabo durante los meses de febrero a junio del año 2019

III. OBJETIVO

Describir las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, ONG de beneficio social “Esperanza de Vida”, en Rio Hondo, Zacapa, durante los años 2017 al 2018.

IV. JUSTIFICACIÓN

Niemann-Pick es categorizada como una enfermedad poco frecuente, la incidencia es de 1 caso por cada 200,000 nacidos vivos. En Guatemala existen casos confirmados de esta enfermedad, pero se desconoce un número de casos. Actualmente se carecía de un estudio sobre esta enfermedad a nivel nacional y centroamericano; por lo que se volvió necesario realizar un estudio de esta naturaleza, para generar información y así dar a conocer la existencia de dicha enfermedad. Lo cual permitirá poder ayudar a estas familias con adecuado asesoramiento genético.

Guatemala es un país donde existe mucha desnutrición primaria y secundaria. Estos pacientes acuden a centros de recuperación nutricional como es el de Esperanza de Vida por desnutrición severa. Luego de ser evaluados, determinar falla de medro y ser estudiados se determina que su desnutrición es secundaria a la enfermedad Niemann-Pick. Presentan signos y síntomas que engloban a diversas enfermedades, los cuales también pertenecen a esta patología, por lo que es importante dar a conocer con este estudio su incidencia en Guatemala para que sea tomada en cuenta en diagnósticos diferenciales en diversas patologías y en pacientes desnutridos.

Esto se logró debido a que se determinó el comportamiento de esta enfermedad en el país, se ubicaron los casos diagnosticados geográficamente, se identificó a las familias a las cuales es necesario dar asesoramiento genético y se conoció en qué población es importante estudiar la enfermedad de Niemann-Pick.

Fue estudio factible debido a que se disponía con los expedientes de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad Niemann-Pick, con los cuales fue posible llevar a cabo los objetivos planteados. Es un estudio con impacto social y alto valor científico para el país, debido a que es el primer estudio de esta enfermedad a nivel centroamericano.

V. MARCO TEÓRICO

5.1 Enfermedad de Niemann-Pick

Los errores innatos del metabolismo (IEM) son una colección de enfermedades que resultan de una deficiencia en una vía metabólica. (generalmente una enzima), lo que lleva a la síntesis intracelular alterada y el catabolismo. Los IEM son individualmente raros, pero colectivamente común.

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal (LSD, por sus siglas en inglés) son un grupo de trastornos metabólicos hereditarios causados en su mayor parte por deficiencias de enzimas dentro del lisosoma que resultan en la acumulación de sustrato no degradado. Este proceso de almacenamiento conduce a un amplio espectro de manifestaciones clínicas según el sustrato específico y el sitio de acumulación (Sun, 2018).

Niemann-Pick (NP) es una esfingolipidosis hereditaria autosómica recesiva, incluida dentro de los trastornos de depósito lisosomal, caracterizada por un déficit de la enzima esfingomielinasa, involucrada en la vía metabólica de degradación de los esfingolípidos (Salinas, 2009).

5.1.1 Clasificación

Existen cuatro tipos de presentación clínica de esta patología caracterizadas por la acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas de las células del sistema retículo endotelial y el cerebro (Salinas, 2009).

Según Villamandos y Santos-Lozano, (2014), la enfermedad NP se puede clasificar de la siguiente manera:

Tipo I: A y B: déficit de la enzima lisosomal esfingomielinasa ácida, por lo cual se produce acumulación de esfingomielina en los lisosomas. Incidencia de 1 por cada 250,000 nacidos vivos.

Tipo II: C y D: es debido a un defecto primario en la esterificación y transporte intracelular de colesterol, por lo cual se acumula en su forma libre sin esterificar. Incidencia de 1 por cada 120,000 a 150,000 nacidos vivos.

5.1.2 Fisiopatología

Los esfingolípidos son componentes estructurales de las membranas celulares, incluidas las de las organelas, los cuales se encuentran principalmente en el tejido nervioso, haciendo parte de la mielina que rodea los axones. Una alteración en la vía metabólica de estas sustancias produce la acumulación de la sustancia precursora en los lisosomas, dando lugar a una serie de enfermedades de depósito denominadas esfingolipidosis (Salinas, 2009).

En la enfermedad de Niemann-Pick existe un déficit de la enzima esfingomielinasa ácida, que impide la degradación de esfingomielina, produciendo una acumulación progresiva de esfingomielina en los lisosomas, especialmente de las células del sistema reticuloendotelial y sistema nervioso. Las células afectadas, acumulan esfingomielina y colesterol en los lisosomas, aumentan de tamaño y alcanzan a veces hasta 90mm de diámetro. Aparecen múltiples vacuolas de pequeño tamaño bastante uniformes, que proporcionan un aspecto esponjoso al citoplasma. Las vacuolas son lisosomas hinchados repletos de esfingomielina y colesterol (Salinas, 2009).

5.2 Tipo I: deficiencia de esfingomielinasa ácida

La deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASM) se ha clasificado en el pasado como neuropática (enfermedad de Niemann-Pick tipo A [NPD-A]), con muerte en la primera infancia, o no neuropática (enfermedad de Niemann-Pick tipo B [NPD-B]). La deficiencia de esfingomielinasa ácida es consecuencia de una mutación en el gen de la ASM (SMPD1) que está localizado en la sub-banda 1 o 4, de la banda 5, de la región 1 del brazo corto del cromosoma 11 (Wasserstein y Schuchman, 2015).

5.2.1 Niemann-Pick A

a. Historia natural

En el periodo neonatal suele ser normal, al primer mes de vida pueden presentar vómitos y/o diarrea (Vanier, 2013). La mayoría de los pacientes se diagnostican en los primeros 6 meses de vida, durante una evaluación diagnóstica de hepatoesplenomegalia, aunque la hipotonía puede ser evidente en los primeros meses (Schuchman y Desnick, 2017), debido a la afectación neurológica caracterizada por un deterioro temprano de la función motora en los primeros meses (Salinas, 2009). El no avanzar en su desarrollo normal y no ganar peso y talla (no prosperar) es lo que hace a veces realizar la primera consulta (Vanier, 2013).

Según Schuchman y Desnick, (2017) El desarrollo generalmente es normal hasta los 6 meses de edad, luego inicia un curso neurodegenerativo característico de la enfermedad, la cual progresa rápidamente con hipotonía profunda y el fracaso en alcanzar hitos del desarrollo. Los pacientes nunca desarrollan la capacidad de sentarse de forma independiente, entre otros hitos. La hipotonía empeora y los pacientes se vuelven menos interactivos. La falla de medro se acelera a medida que los pacientes son incapaces de consumir suficientes calorías debido a la hipotonía, succión, lo cual favorece a micro-aspiraciones.

Según Zarco-Roman et al. (2017), algunos casos (50%) presentan la mancha rojo cereza en la macula, la cual es visible a la realización de fondo de ojo en estos pacientes, aunque no está presente al inicio de la enfermedad.

La mayoría de estos pacientes fallecen antes de los 2 a 3 años, a menudo por afectación pulmonar, que va desde infecciones recurrentes hasta insuficiencia respiratoria (Schuchman et al., 2015).

b. Manifestaciones clínicas

Hepatoesplenomegalia: El primer síntoma en la mayoría de los niños con NPD-A es la hepatoesplenomegalia (3 meses de edad). Los hallazgos no neurológicos incluyen

problemas de alimentación, falta de crecimiento, problemas gastrointestinales (estreñimiento, diarrea y vómitos), infecciones respiratorias recurrentes, transaminasas persistentemente elevadas e irritabilidad. Los vómitos frecuentes pueden contribuir a una ingesta insuficiente de calorías (Wasserstein y Schuchman, 2015).

La hepatoesplenomegalia empeora con el tiempo, y finaliza con órganos masivos.

Enfermedad pulmonar: Los lactantes afectados tienen evidencia de enfermedad pulmonar intersticial en la radiografía de tórax, causada por el almacenamiento de esfingomielina en los macrófagos pulmonares. La baja pO₂ en la determinación de gases en sangre arterial generalmente se encuentra más adelante en el curso de la enfermedad. Las infecciones respiratorias frecuentes son comunes y la insuficiencia respiratoria puede ser una causa de muerte (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Hallazgos oftalmológicos: El examen de fondo de ojo revela cambios en la retina en el momento del diagnóstico, en la mayoría de los niños. La acumulación de lípidos en las células ganglionares de la retina da como resultado un anillo blanco de neuronas cargadas de lípidos que rodean la fóvea roja, libre de células ganglionares y aparece como un halo macular o una mácula rojo cereza, según el grado de opacidad y el diámetro del anillo blanco que rodea la fóvea. Aunque es posible que no se presente una mancha clásica de color rojo cereza al principio del curso de la enfermedad, todos los niños con NPD-A desarrollan una con el tiempo (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Hallazgos neurológicos: El examen neurológico en el momento de la presentación puede ser normal, a excepción de una ligera hipotonía. La hipotonía es progresiva y los reflejos tendinosos profundos se pierden con el tiempo. La función del nervio craneal permanece intacta (Wasserstein y Schuchman, 2015).

El desarrollo psicomotor no avanza más allá del nivel de doce meses. La edad de desarrollo por lo general no avanza más allá de los diez meses para el comportamiento adaptativo, doce meses para el lenguaje expresivo, nueve meses para las habilidades motoras gruesas y diez meses para las habilidades motoras finas (Wasserstein y Schuchman, 2015).

El deterioro neurológico es implacable y la mayoría de los niños fallecen antes del segundo o tercer año (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Crecimiento: El crecimiento lineal está dentro del rango normal, mientras que el logro de peso disminuye en el primer año de vida (Wasserstein y Schuchman, 2015).

5.2.2 Niemann-Pick B

a. Historia natural

Este tipo tiene una aparición más tardía y es menos severa que el tipo A; con una alta probabilidad de supervivencia en la edad adulta (Salinas E. 2009). Es una forma crónica, no neuropática, pero suele cursar con afectación sistémica. Comúnmente se diagnostica en la infancia tardía, aunque puede variar desde su nacimiento hasta la edad adulta tardía. Aunque la mayoría de los pacientes sobreviven hasta la edad adulta tardía, algunos desarrollan enfermedad sistémica grave, lo que los conduce a una muerte temprana (Vanier, 2013).

Segun Schuchman y Desnick, (2018), la manifestación inicial más común es la hepatoesplenomegalia, que generalmente se observa durante la primera infancia, aunque hay pacientes con fenotipos más leves que son diagnosticados como tardíos (sexta década de vida). La organomegalia puede llegar a ser significativa, y termina con órganos masivos, con un volumen esplénico medio, mayor a diez veces de lo normal.

Segun Schuchmann et al. (2015), estos pacientes a menudo cursan con restricción de crecimiento, particularmente del crecimiento lineal, esto se asocia con la edad ósea retardada. Cursan con inicio tardío de la pubertad. Algunas manifestaciones típicas se presentan en la infancia, como fatiga, dolor de huesos y articular, y osteopenia. También presentan trombocitopenia debido al hiperesplenismo y leucopenia, lo cual empeora con el tiempo, al igual que la función pulmonar.

Según Salinas (2009), la mayoría de los pacientes con NPD-B no tienen afectaciones neurológicas, sin embargo, al final de la primera infancia pueden presentar algún compromiso del sistema nerviosos central, como la ataxia, dificultades de aprendizaje,

retrasos motores gruesos, trastornos psiquiátricos y neuropatía periférica. También tienen manifestaciones sistémicas graves, e importantes complicaciones potencialmente mortales; como la insuficiencia hepática, hemorragia, dependencia de oxígeno, infecciones pulmonares y ruptura esplénica. Algunos desarrollan enfermedad arterial coronaria o valvular. La morbilidad está relacionada principalmente con insuficiencia respiratoria y hepática (Schuchman y Desnick, 2018).

Esta patología es una enfermedad pediátrica grave y potencialmente mortal.

b. Manifestaciones clínicas

Hepatoesplenomegalia: El grado de hepatoesplenomegalia varía de leve a masivo. Aquellos con organomegalia significativa tienen hiperesplenismo con trombocitopenia secundaria. El infarto del bazo puede causar dolor abdominal agudo (Wasserstein y Schuchman, 2015).

El agrandamiento del hígado es común. Muchas personas con NPD-B tienen transaminasas elevadas y algunas tienen anomalías histológicas que van desde fibrosis hepática hasta cirrosis franca, según caso reportado en Abraçado, (2010). En raras ocasiones la insuficiencia hepática ha requerido un trasplante de hígado (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Afectación pulmonar: La afectación pulmonar es común, en todas las edades. El deterioro clínico varía desde ninguno, hasta la dependencia del oxígeno y las limitaciones severas de la actividad. La mayoría de los individuos afectados tienen evidencia de enfermedad pulmonar intersticial en las radiografías de tórax y en la TC de sección delgada. Aunque la mayoría de los individuos tienen anomalías en el intercambio gaseoso progresivo, la extensión de los hallazgos radiográficos puede no correlacionarse con el deterioro de la función pulmonar. También se pueden observar nódulos pulmonares calcificados (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Manifestaciones oftalmológicas: Hasta un tercio de los individuos con NPD-B tienen un halo macular o una mácula rojo cereza. La mayoría no tiene evidencia de enfermedad

neurológica progresiva; la presencia de un halo macular o una mácula rojo cereza no es un factor predictivo absoluto de neurodegeneración (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Signos neurológicos: Los hallazgos neurológicos pueden incluir signos cerebelosos y nistagmo, compromiso extrapiramidal, discapacidad intelectual y trastornos psiquiátricos (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Crecimiento: El crecimiento lineal anormal y la maduración esquelética tardía son comunes en niños y adolescentes y pueden resultar en una estatura baja significativa en la edad adulta (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Hiperlipidemia: La concentración sérica baja de lipoproteínas de alta densidad (HDL) es común en NPD-B. En la mayoría de los individuos, la concentración sérica baja de HDL se acompaña de hiperlipidemia, caracterizada por hipertrigliceridemia y concentración sérica elevada de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las anomalías lipídicas son evidentes desde la edad más temprana estudiada.

La enfermedad arterial coronaria temprana, identificada en algunos adultos con NPD-B, se relaciona presumiblemente con la dislipidemia (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Osteopenia: La afectación esquelética es común en NPD-B. Se han reportado fracturas patológicas (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Otros: Se han descrito calcificaciones en otros órganos además de los pulmones (Wasserstein y Schuchman, 2015).

Embarazo y parto: Se notificó el embarazo en una mujer levemente afectada. La mayoría de las mujeres afectadas, incluso aquellas con enfermedad pulmonar significativa, pueden tener embarazos y partos normales. La hepatoesplenomegalia generalmente no representa una amenaza para el crecimiento fetal (Wasserstein y Schuchman, 2015).

5.2.3 Diagnóstico

Al nacer de término puede parecer niño activo y saludable. Sin embargo, en el curso de horas, días o semanas, pueden aparecer manifestaciones poco específicas en cuanto a la causa de ellas pero que pueden dar lugar a un estado de choque en un neonato. En

otros casos puede haber un declive gradual y progresivo en la condición clínica del niño, con deterioro ostensible de su salud. Sin embargo, hay casos en el que el deterioro físico puede ser súbito y de tal gravedad que el niño está en alto riesgo de fallecer. Estas manifestaciones obligan al médico a plantear el diagnóstico diferencial de septicemia, enfermedad respiratoria, cardíaca, gastrointestinal o neurológica (Gómez-Gómez et al., 2006).

Ante circunstancias como las descritas, ante estas manifestaciones poco habituales o inespecíficas: con exámenes de laboratorio, radiografía de tórax normal, cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo, ultrasonido cerebral, etc. Sin datos para pensar en un problema común, se debe de considerar la posibilidad de descartar algún (Gómez-Gómez et al., 2006).

En tal caso se debe investigar la posible consanguinidad entre los padres, la procedencia de ellos de comunidades endogámicas, que la madre haya tenido abortos repetidos, la existencia de algún familiar con una EIM o de familiares con cuadro similar al de su hijo; también hermanos fallecidos en etapas tempranas de la vida por cuadros similares o inespecíficos, familiares de primer grado con retraso psicomotor. Se debe tener presente que el síndrome de muerte súbita infantil puede ser la primera manifestación de un EIM (Gómez-Gómez et al., 2006).

Características sugestivas de NPD-A

- Hepatoesplenomegalia
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Mancha macular rojo cereza
- Retraso en el desarrollo (falla de medro)

Características sugestivas de NPD-B

- Hepatoesplenomegalia con trombocitopenia

- Enfermedad pulmonar intersticial
- Anormalidades de los lípidos (disminución sérica de HDL, aumento de LDL e hipertrigliceridemia) (Salinas, 2009).

5.2.4 Datos de laboratorio

a. Hematología

Se evidencia anemia moderada (hematocrito y hemoglobina disminuidos), trombocitopenia moderada, a veces leucopenia (IQB, 2014).

b. Frote periférico

Podemos encontrar que los linfocitos y monocitos pueden contener vacuolas (IQB 2014).

c. Nivel de transaminasas, bilirrubina y perfil lipídico

Según Zarco-Román et al., (2014 y 2017), hay elevación de las transaminasas, de las bilirrubinas y el perfil lipídico debido a que es enfermedad de depósito lisosomal, debido a que hay una alteración en el metabolismo de lípidos.

d. Hallazgos radiológicos

- **Radiografías: Tórax:** Según Schuchmann et al. (2015), se evidencia un patrón reticular o reticulonodular. Y eventualmente en panal, involucrando principalmente en zonas pulmonares inferiores. **Imágenes esqueléticas:** se visualiza retraso en la edad ósea y signos de osteopenia en pacientes con NPD-B.
- **Ecografía:** Es útil para cuantificar el volumen del hígado y bazo.
- **Tomografía computarizada (TAC): Tórax:** Según Alymlahi y Dafiri (2004), se observa una imagen de vidrio esmerilado opacidades, engrosamiento suave septal interlobular y líneas intralobulares suaves, también en ocasiones podemos encontrar nódulos calcificados. Según Ozkuit et al. (2010). Engrosamiento del tabique lobular. **Cerebro:** en los pacientes con NPD-A puede

ser normal o signos de atrofia cerebral o cerebelosa. **Abdomen:** cuantificar el volumen del hígado y bazo (Schuchmann et al., 2015).

- **Resonancia magnética (RM):** También es útil para cuantificar el volumen del hígado, aunque en ocasiones también se visualiza masas, las cuales no son visibles en TAC y ecografías, las cuales representan material de almacenamiento agrupado (Schuchmann et al., 2015).

e. Células espumosas

Según Villamandos García y Santos-Lozano (2014), presente en tejidos como el hígado, pulmón o medula ósea, las células espumosas son macrófagos cargados de lípidos que se forman a partir de la captación masiva de LDL y la acumulación en su citoplasma de esteres de colesterol. La presencia de estas células en los tejidos es lo que da como signos la organomegalia, afectación pulmonar o disfunción de la medula ósea. Este es un hallazgo significativo de esta patología, pero no es diagnóstico definitivo de esta patología.

5.2.4.1 Análisis genético

Según Salinas (2009), esfingomielinasa ácida: la deficiencia de la enzima es confirmada cuando es menos del 10%, en glóbulos blancos o fibroblastos de piel cultivada. (rango de referencia $>2.00 \mu\text{mol/L/h}$) y se confirma diagnóstico con la secuenciación del gen por medio prueba molecular: por medio de la detección gen SPMD1 ubicado en el cromosoma 11p15.4.

5.2.5 Seguimiento

Para establecer la extensión de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con deficiencia de esfingomielinasa ácida (ASM), se recomiendan las siguientes evaluaciones:

a. NPD-A

- Examen oftalmológico, si aún no se ha realizado.
- Evaluación neurológica integral.
- Conteo de sangre completa.
- Química del suero incluyendo pruebas de función hepática.
- Estado nutricional.
- Evaluaciones ocupacionales y de fisioterapia.
- Consulta con genetista clínico y / o consejero genético (Wasserstein y Schuchman, 2015).

b. NPD-B

- Radiografía de tórax para evaluar la extensión de la enfermedad pulmonar intersticial.
- Pruebas de función pulmonar, incluida la evaluación de la capacidad de difusión, en individuos con edad suficiente para cooperar.
- Edad ósea en niños menores de 18 años.
- Examen oftalmológico.
- Examen neurológico.
- Historia (al menos cada 6-12 meses): crecimiento y aumento de peso en niños; fatiga; cualquier cambio en las actividades sociales, domésticas, escolares o relacionadas con el trabajo; sangrado, falta de aliento; dolor abdominal; dolores de cabeza dolor de extremidades.
- Estudios de laboratorio de referencia que incluyen hemograma completo, perfil lipídico en ayunas, química del suero, pruebas de función hepática.
- Biopsia hepática en individuos con evidencia de deterioro de la función hepática.
- Estado nutricional.
- Consulta con un genetista clínico y / o consejero genético (Wasserstein y Schuchman, 2015).

5.2.6 Tratamiento

Según Salinas (2009), actualmente no existe un tratamiento específico que modifique la progresión neurológica de esta enfermedad, o aumente la sobrevivencia de los pacientes. El manejo de esta enfermedad es individualizado y se limita a paliar los síntomas por medio de medidas de soporte. Es importante que estos pacientes cuenten con un grupo multidisciplinario de manejo a la cabeza de un pediatra, un neurólogo pediatra, un neumólogo pediatra, genetista, fisioterapeuta, nutricionista entre otros.

Actualmente se encuentra en investigaciones varios tratamientos que podrían ser la esperanza de estos pacientes en el futuro.

5.3 Tipo II:

5.3.1 Niemann-Pick tipo C

Este trastorno se puede manifestar en cualquier etapa de la vida, siendo frecuente en lactantes, niños y adultos. Este trastorno está asociado con mutaciones en los genes NPC1 y / o NPC2. El gen NPC1 está codificado en el cromosoma 18q11-q12, y el gen NPC2 está codificado en el cromosoma 14q24.3. El gen NPC1 codifica una glicoproteína de membrana endosómica; esta proteína participa en el transporte intracelular y la regulación de la concentración y distribución del colesterol LDL. La interrupción de este transporte conduce a la acumulación de lípidos ocasionando un progresivo daño celular, el cual afecta principalmente el sistema nervioso. El gen NPC2 codifica una pequeña proteína lisosomal conocida como proteína de unión a colesterol. Las mutaciones en los genes NPC1 y NPC2 dan por resultado la acumulación del colesterol no esterificado y glicolípidos en el sistema lisosomal (Salinas, 2009).

a. Manifestaciones clínicas

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC) puede presentarse a cualquier edad.

La amplia gama de signos y síntomas incluyen ataxia cerebelosa que se manifiesta como retraso del lenguaje, marcha. Problemas, frecuentes caídas y torpeza; esto conduce a disartria. También hay disfasia, y la disfagia es un pronunciado síntoma. Cursan con distonía. Más adelante en el curso de la enfermedad, espasticidad y demencia progresiva. Los niños en edad escolar exhiben frecuentemente dificultades en el aprendizaje. y / o de comportamiento. Las convulsiones también son comunes y los síntomas psiquiátricos se ven típicamente en pacientes de inicio tardío (Parker, 2012)

Por otra parte, NPC se asocia con algunos signos muy específicos. La parálisis vertical supranuclear de la mirada (VSGP) que comienza con una alteración sutil. Sin embargo, es un signo que en su mayoría se pasa por alto y difícil de diagnosticar en la primera infancia (<3 años de edad), ya que los médicos a menudo no examinan específicamente al paciente para ello. Cataplejía gelastic, una pérdida repentina de tono muscular debido a un positivo estímulo emocional como la risa es otro signo muy específico de NPC. Este síntoma es diferente de la narcolepsia, ya que ocurre en su totalidad conciencia, y en ausencia de somnolencia diurna excesiva y breve latencia del sueño.

También pueden presentarse síntomas sistémicos y, en particular, viscerales. NPC es una causa importante de enfermedad hepática colestásica neonatal con esplenomegalia asociada y de esplenomegalia aislada o hepatoesplenomegalia en la infancia. La hiperbilirrubinemia se puede encontrar en las historias clínicas de los pacientes de todas las edades de forma prolongada, neonatal o conjugada. La hepatoesplenomegalia puede estar presente en todos los grupos de edad, pero podría permanecer asintomático y no ser reconocido en pacientes los cuales desarrollan la enfermedad a una edad más avanzada. Infiltración pulmonar con las células espumosas también pueden verse raramente (Parker, 2012).

Según Ladino et al. (2019), en su estudio de estado nutricional de los pacientes con NPD-C, el cual el primero en Colombia, Todos los pacientes colombianos con NP-C presentan alteración en el estado nutricional antropométrico y solo la mitad de ellos cubren sus requerimientos energéticos.

5.3.2 Diagnóstico

a. Estudios neurofisiológicos y neurorradiológicos.

Las pruebas de audición (audiograma y / o potenciales evocados del tronco cerebral) a menudo muestran anomalías. Las imágenes por resonancia magnética y tomografía computarizada no son muy útiles para el diagnóstico, ya que pueden ser normales o mostrar atrofia cerebelosa o cortical, o, en la forma infantil grave, cambios en la sustancia blanca. Algunos pacientes raros han sido descritos con una neuropatía periférica (Vanier, 2010).

b. Histología

Según Vanier (2010), las células espumosas y los histiocitos azul marino suelen estar presentes, pero no siempre, en la médula ósea, también se pueden encontrar en piel, conjuntiva o biopsias de hígado.

c. Análisis de laboratorio no específicos

Las pruebas de laboratorio de rutina generalmente dan resultados normales, excepto en pacientes con ictericia colestásica o hiperesplenismo. El colesterol HDL bajo es un hallazgo frecuente pero no universal. Los perfiles lipídicos del plasma parecen estar correlacionados con la gravedad de las anomalías del tráfico de colesterol. La actividad de la quitotriosidasa suele estar ligeramente elevada, pero puede ser normal. La actividad de la esfingomielinasa ácida es normal o elevada en los leucocitos (diagnóstico diferencial con Niemann-Pick tipo B o tipo atípico A) pero a menudo parcialmente deficiente en fibroblastos (Vanier, 2010).

d. Análisis genético

Según Porter et al. (2017), las pruebas basadas en la sangre para biomarcadores (oxysterols, lysosphingolipids, metabolitos del ácido de bilis) y la secuenciación del gen

molecular de NPC1 y NPC2 son las que actualmente son confirmatorias de esta patología.

5.3.3 Seguimiento

Para establecer la extensión de la enfermedad y las necesidades en un individuo diagnosticado con la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), se recomiendan las siguientes evaluaciones:

- Evaluación de la capacidad para caminar y transferirse, administrar las secreciones y comunicarse (lenguaje, habla y audición)
- Para las personas con hepatoesplenomegalia, hemograma completo y pruebas de la función hepática
- Resonancia magnética de la cabeza; Por lo general, se realiza en el curso del tratamiento y generalmente es normal hasta que la enfermedad está avanzada.
- Consideración de estudios de EEG y sueño si la historia sugiere convulsiones o trastornos del sueño
- Estado nutricional
- Consulta con un genetista clínico y / o consejero genético (Patterson, 2013)

5.3.4 Tratamiento

El tratamiento de NPC puede requerir los esfuerzos coordinados de un equipo de especialistas. Los pediatras, los neurólogos, los oftalmólogos, los neumólogos, los gastroenterólogos y otros profesionales de la salud pueden necesitar una planificación sistemática y exhaustiva del tratamiento de un niño afectado. El apoyo psicosocial para toda la familia también es esencial. La asesoría genética beneficiaría a los individuos afectados y su familia (Salinas, 2009).

Se da tratamiento sintomático y actualmente se usa el Miglucast el cual es un inhibidor de la enzima glucosilceramida sintasa de administración oral. Útil como tratamiento reductor de sustrato en diversas enfermedades por depósito lisosomal de

glucoesfingolípidos (inhibe la síntesis de glucosilceramida, un sustrato para la síntesis de los glucoesfingolípidos). Usado como tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C (Pediamecum, 2015). Según Jean-Tron et al.,(2012), está en investigación el uso del miglustat para el control de la disfagia en los pacientes. Continúan en investigaciones otras alternativas terapéuticas.

5.3.5 NPD-D

El tipo D como una entidad distinta ya no está justificado. Desde un punto de vista práctico, ningún paciente debe estar calificado durante más tiempo de sufrir la "enfermedad de Niemann-Pick" sin la especificación del subgrupo, ya sea por deficiencia de esfingomielinasa ácida o tipo C. (Vanier, 2010)

5.4 Afectación pulmonar en Niemann-Pick

La afectación pulmonar se produce en los tres tipos de enfermedad de Niemann – Pick, pero con mayor frecuencia en el tipo B. Las células de NPD (células espumosas) se acumulan en el septo alveolar, paredes bronquiales, y pleura, potencialmente conduciendo a un empeoramiento progresivo del patrón restrictivo pulmonar. La progresión de la enfermedad pulmonar es lenta, pero inexorable, debido a la acumulación de células en el pulmón (Von et al., 2016).

Los hallazgos radiográficos pulmonares de NPD la enfermedad consiste en un patrón reticular o reticulonodular, con o sin líneas septales, y eventualmente panalización, involucrando principalmente las zonas pulmonares inferiores. Los infiltrados pueden involucrar inicialmente solo la base y luego avanza para abarcar todo el campo pulmonar. Los cambios más comunes en la enfermedad de NPD identificador por TAC son opacidades de vidrio esmerilado, suaves interengrosamiento del tabique lobular, y líneas intralobulares, principalmente en las zonas pulmonares inferiores (Von et al., 2016).

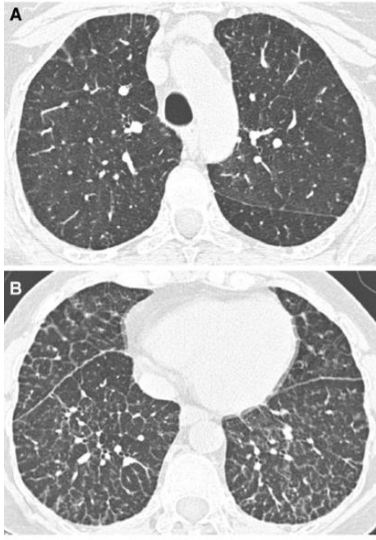


Figura 1: TAC el área pulmonar superior (A) e inferior (B) muestran un engrosamiento difuso y suave de la interlobular septal y líneas intralobulares

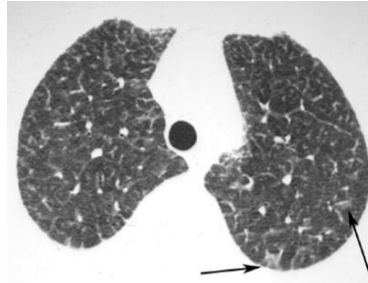


Figura 2: TAC zonas muestra engrosamiento suave de los septos interlobulares, asociados Con áreas focales de opacidad suelo-vidrio (flechas)



Figura 3: TAC muestran regiones entremezcladas de opacidad de vidrio esmerilado e interlobular. Engrosamiento septal

5.5 Desnutrición

Es un conjunto de manifestaciones clínicas, alteraciones bioquímicas y antropométricas causadas por la deficiente ingesta y/o aprovechamiento biológico de macro y micronutrientes ocasionando la insatisfacción de requerimientos nutricionales (MSPAS, 2009).

- Desnutrición primaria: por insuficiencia exógena, comprende los siguientes tipos:
 - Kwashiorkor o forma húmeda.
 - Marasmo o forma seca.
 - Mixta.
- Desnutrición secundaria; consecutiva a otros procesos como: Trastornos en la absorción, en el almacenamiento, mayor utilización, mayor expresión o inhibición de la utilización.

5.6 Falla de medro

se hace referencia a aquellos niños menores de 3 años en los que: El peso es menor del percentil 3 para la edad en al menos dos medidas distintas separadas 2-3 meses. El peso es menor del 80% del peso ideal para la edad y talla. La curva de peso cae al menos dos percentiles principales a lo largo del tiempo, según una gráfica estandarizada (Moreno, 2012).

Clásicamente se ha clasificado el fallo de medro en dos categorías:

- Orgánico, cuando existe una enfermedad orgánica que lo causa.
- No orgánico, cuando no se encuentra una enfermedad causal, lo que suele implicar un problema social o familiar (Moreno, 2012).

VI. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo de serie de casos.

6.2 Área de estudio

Organización no gubernamental Esperanza de Vida, Llano Verde, Río Hondo, Zacapa.

6.3 Universo

Todo paciente con diagnóstico de la enfermedad Niemann-Pick.

6.4 Sujeto y objeto de estudio

El sujeto fue todo paciente con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick, en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida, Llano Verde, Río Hondo, Zacapa.

6.5 Criterios de inclusión

- Paciente que fue ingresado al centro de recuperación nutricional de Esperanza de Vida, Río Hondo, Zacapa con diagnóstico de la enfermedad Niemann-Pick.
- Paciente con edad menor o igual de 15 años.

6.6 Criterios de exclusión

- Paciente con expediente clínicos incompleto

6.7 Variables

Características clínicas de la enfermedad de Niemann-Pick

Características de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick

6.8 Operacionalización de variables

Variable	Definición	Indicador	Tipo de variable	Escala de medición
Características clínicas de la enfermedad de Niemann-Pick	Síntomas y signos comunes son: hepatoesplenomegalia, neurodegeneración, dificultades en la deglución y vómitos.	1. Signos y síntomas 2. Cronología de la enfermedad	Cualitativa	Nominal
Características de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick	Dentro de los laboratorios no genéticos, presentan: anemia, trombocitopenia, elevación de pruebas hepáticas. En los laboratorios genéticos es la detección de la anomalía enzimática y secuenciación del gen.	1. Genéticos 2. No genéticos	Cuantitativa	Nominal

Fuente: Elaboración Propia.

6.9 Técnica e instrumento de recolección de datos

Se recopiló la información de cada expediente de los pacientes por medio de una boleta estructurada que fue revisada y autorizada por el medico el asesor. Esta boleta de datos se dividió en tres grandes grupos. El primero tomó los datos generales (edad, procedencia, sexo, estado nutricional, antecedentes familiares y mortalidad); segundo los datos clínicos (inicio de síntomas, síntomas que presentó y cronología de la enfermedad); y la tercera tomó los datos de gabinete no genéticos (hematologías, perfil

lipídico, perfil hepático, tiempos de coagulación, hallazgos radiográficos) y genéticos (estudio enzimático y molecular).

6.10 Procedimiento para la recolección de la información

Se buscó los expedientes de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick. De estos expedientes se recopiló los datos mencionados anteriormente por medio de la boleta de recolección de datos, los cuales posteriormente se realizó un resumen de caso, de cada paciente con el diagnóstico, tabularon y luego se realizó cada tabla respectiva y el mapeo de la ubicación geográfica de los casos. Se fue 15 días en días hábiles, en horario vespertino (13:00-17:00 horas), 4 horas diarias, al centro de recuperación nutricional para obtener los datos necesarios.

6.11 Plan de análisis

Se realizó primero un resumen de cada caso de los pacientes con el diagnóstico de la Enfermedad de Niemann-Pick con el fin de mostrar la evolución clínica en el país. Luego se realizaron las respectivas tablas, primero los datos generales, como la edad, sexo. Segundo la descripción de los síntomas y signos que presentaron los pacientes, mostrando así la similitud y diferencias entre ellos. Tercero se describe la cronología de la enfermedad de acuerdo con la edad en la que se presentaron los primeros síntomas o signos hasta su muerte. Y también se realizaron las tablas para los valores promedio de laboratorio y cuáles presentó cada paciente, tanto de laboratorios no genéticos, como genéticos.

Se tabuló el estado nutricional de cada paciente, la mortalidad de los casos y cantidad de pacientes que se encontraron durante los dos años y así se determinó la incidencia según los nacidos vivos dentro del área de estudio. Y por último se realizó un mapeo ubicando geográficamente estos casos y así determinar el área exacta de su proveniencia.

6.12 Procedimientos para garantizar los aspectos éticos de la investigación

Se solicitó la utilización de los expedientes a la directora del centro de recuperación nutricional Liberty, de la Organización No Gubernamental (ONG), Esperanza de Vida,

con el fin únicamente científico. Se le informó que la boleta de recolección de datos no incluía identificación personal y que los datos fueron manejados como un total y honestamente cada dato; sin mencionar los nombres de los pacientes. Se le informó que se le dará el derecho de conocer los datos obtenidos en el estudio.

6.13 Cronograma

ACTIVIDADES	2019																			
	Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisión y de planteamiento de problema																				
Elaboración de protocolo																				
Revisión y de protocolo																				
Trabajo de campo																				
Tabulación y procesamiento de los datos																				
Análisis de resultados																				
Elaboración de informe final																				

Fuente: Elaboración Propia.

6.14 Recursos

6.14.1 Humanos

- Investigador
- Asesor de investigación
- Revisores de investigación

6.14.2 Físicos

- Computadora
- Internet
- Memoria USB
- Boleta de recolección de datos
- Papel de oficina
- Impresora
- Fotocopias
- Lapiceros

6.14.3 Financieros

Útiles de oficina	Q 130.00
Impresiones	Q 750.00
Fotocopias	Q 20.00
Internet	Q 600.00
Transporte	Q 600.00
Total	Q 2,100.00

VII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Paciente 1

Paciente masculino de 11 meses de edad. Originario de La Presa, Olopa, Chiquimula quien es referido el 12 de enero del año 2017 al Centro de Recuperación Nutricional (CRN) “Liberty”, de Esperanza de Vida; por desnutrición severa, asociado a hepatoesplenomegalia. En la historia, la madre refiere que a los 4 meses de edad nota disminución de apetito, pérdida de peso y aumento de circunferencia abdominal, así como ictericia. Al interrogar hitos del desarrollo y evaluación, paciente con detención correspondiente a 4 meses de edad. Al examen físico de ingreso, en regular estado general, afebril, cuello móvil, simétrico, sin adenopatías. Cardiopulmonar normal, se palpa hepatomegalia de 4 cm debajo del reborde costal derecho y esplenomegalia grado 3 de Bayd.

Se realizan estudios de ingreso y panel de infecciosas (Epstein Barr, TORCH, hepatitis, HIV) con resultados negativos, dentro de los cuales presentó en la hematología completa, anemia normocítica normocrómica y trombocitopenia. Ingresó con los siguientes diagnósticos: desnutrición aguda severa y hepatoesplenomegalia a estudio.

Durante su estancia en el servicio, presenta cuadro de bronconeumonía (26/01/17) y se le administra cobertura antibiótica con ceftriaxona y amikacina por 10 días. Se realizan estudios para Leishmaniasis, los cuales muestran resultados negativos (23/02/17). Se realiza medición enzimática para enfermedad de Gaucher (26/02/17), la cual se encontró en rangos normales, se realiza frote periférico y aspirado de médula ósea (01/03/17), y en este último se reporta hallazgo de células espumosas con detritus celulares sugestivo de enfermedad Niemann-Pick. Debido a estos hallazgos se toma muestra para medición enzimática (02/03/17), la cual muestra deficiencia de esfingomielinasa ácida y detección molecular de secuenciación de análisis de SMPD1 anormal.



Foto 1. Evidencia de hepatoesplenomegalia y distensión abdominal en paciente 1

Paciente 2

Paciente femenina de 9 meses de edad. Originaria de Lampocoy, la Unión, Zacapa. Referida a Hospital Regional de Zacapa el 8 de junio del 2017 por desnutrición aguda severa asociada a fiebre, diarrea crónica, vómitos, tos persistente. Historia de que 6 meses antes de su ingreso inició distensión abdominal, con dolor evidente a la palpación, fiebre no cuantificada por termómetro, así como tos, y diarrea de 2 días de evolución. Paciente en emergencia presenta cuadro convulsivo, por lo cual es ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), con diagnósticos de choque séptico e hipovolémico debido a síndrome diarreico agudo y sospecha de infección del sistema nervioso central.



Figura 4: radiografía de paciente 2 con patrón reticular.

Al examen físico paciente inestable, llenado capilar prolongado, corazón rítmico taquicárdico y sincrónico con pulso. Disminución de la entrada de aire en ambos campos pulmonares, con presencia de roncus y estertores, tiraje intercostal. Abdomen globoso con hepatomegalia y esplenomegalia grado 3, retraso en el desarrollo neurológico y falla de medro. Paciente es conectada a ventilación mecánica durante 7 días, con manejo como shock séptico con uso de aminos vasoactivas. Entre sus

estudios de laboratorio se evidencia leucocitosis de 56,500 con desviación a la izquierda, hemoglobina y plaquetas normales. LDH (>1995), proteínas totales (4.90), albumina (2.70), electrolitos en rangos normales al igual que pruebas renales. Se le realiza punción lumbar la cual resultó normal. También se toma muestra para hemocultivo el cual estéril a las 96 horas.



Figura 5: radiografía de tórax y abdomen de paciente 2, se observa persistencia de patrón reticular persistente y gas interasa y hepatoesplenomegalia

Se realiza panel hepático el cual es negativo, así como toxoplasmosis (09/06/17). En frote periférico (09/06/17) se reporta anemia normocítica e hipocrómica, poiquilocitosis, neutrofilia y trombocitopenia.

Paciente fue transfundida con células empacadas, plaquetas y plasma en múltiples ocasiones, sin embargo, siempre presentó anemia y trombocitopenia. Debido a distensión abdominal se le realizó rayos X de abdomen (13/06/17), donde se observa gas interasa. Se realizó cultivo de hongos (13/06/17), el cual presentando resultado negativo. Paciente cursó dificultad en tolerancia oral por succión, se alimenta por medio de sonda nasogástrica (18/06/17). Presenta múltiples cuadros diarreicos para los cuales se le hacen estudios víricos y bacterianos ambos con resultados negativos.

Paciente reingresa en múltiples ocasiones a UCIP por patología pulmonar recibiendo distintas coberturas antibióticas, más sin embargo patrón radiográfico y signos

pulmonares persistentes; asociado a oxígeno dependencia, se le repiten cultivos, los cuales nuevamente resultaron negativos, además se realizó ultrasonido de abdomen superior el cual evidencia hepatoesplenomegalia (27/06/17).

Al mes de estancia hospitalaria la paciente es trasladada al Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Esperanza de Vida (07/07/17). En este centro, se conocía el antecedente familiar, del hermano mayor, quien estuvo siendo estudiado por enfermedad de Gaucher. Se correlacionan casos y se solicita pruebas genéticas (07/07/17), tanto Gaucher como Niemann-Pick, debido a la similitud clínica de ambas patologías y relación familiar. Paciente se encuentra en CRN, con oxígeno, debido a dependencia.



Figura 6: radiografía de tórax de paciente 2, se evidencia una ampliación del patrón reticulonodular.

A las 2 semanas de su estancia inicia con dificultad respiratoria y estridor laríngeo, por lo cual es referida nuevamente al Hospital Regional de Zacapa (24/07/17). Paciente febril, con retracciones, disminución del mormullo vesicular y roncus. Se le realizan rayos X presentando infiltrado con patrón reticular. En el hospital regional de Zacapa se le realiza hematología, en la cual se evidencia leucocitosis nuevamente con desviación hacia la izquierda, anemia y plaquetas en rangos normales. LDL (110), HDL (22), TGO (1150), TGP (1390), bilirrubina total (0.60), bilirrubina indirecta (0.26), bilirrubina indirecta (0.40). Se le realiza hemocultivo, el cual estéril a las 96 horas, al igual que urocultivo, estéril a las 48 horas. Paciente se coloca en

CPAP e ingresa a UCIP con diagnósticos de neumonía, estridor laríngeo y enfermedad de Gaucher a descartar.

Los resultados de la prueba de medición enzimática reportan deficiencia de esfingomielinasa ácida y detección molecular de secuenciación de análisis de SMPD1 anormal (10/08/17). Paciente fallece a la edad de 1 año 1 mes debido a falla ventilatoria.



Foto 2: se evidencia desnutrición severa y distensión abdominal debido a hepatoesplenomegalia del paciente 2.

Paciente 3

Paciente masculino de 8 meses de edad. Procedente de Cajón del Rio, Camotan, Chiquimula, referido del centro de salud el 14 de febrero del 2018, por desnutrición severa primaria con historia de que, a los 3 meses, la madre inicio a notar distensión abdominal, por lo cual lo llevó al centro de salud en múltiples ocasiones, de donde deciden referirlo por desnutrición primaria. Paciente producto de cuarta gesta, inmunización incompleta. Antecedentes familiares de dos hermanos fallecidos por sintomatología similar.

Examen físico con regular estado general, irritable, abdomen globoso con hepatomegalia y esplenomegalia grado 3, no doloroso a la palpación. A la interrogación y evaluación se evidenció detención de los hitos del desarrollo a los 3 meses, no puede sentarse sin apoyo. Ingresa al CRN "Liberty" de Esperanza de Vida con diagnóstico de desnutrición aguda severa y hepatoesplenomegalia a estudio. Se realiza hematología, donde se evidencia leucocitosis (15,100) con desviación hacia la derecha, anemia (8.3) y plaquetas en límite inferior normal (152).

TGO (238), TGP (52), albumina (3.67), GGT (136.6), LDH (330), electrolitos en rangos normales y reactantes de fase aguda positivos. Se le realiza TORCH (14/02/18) el cual se encuentra negativo. Se solicitan pruebas de Gaucher y Niemann-Pick (19/02/18). Se le realiza ultrasonido de abdomen superior, el cual reporta esplenomegalia (19/02/18).

Paciente en su estancia inicia con intolerancia a dieta y formula, lo cual es característico en esta patología (26/02/18). También presentó cuadro diarreico durante su estancia, se le realizan pruebas virológicas y bacterianas las cuales resultaron negativas (17/03/18).

En su estancia en el servicio paciente inicia con leve ganancia de peso. Al mes 15 días se recibe informe de medición enzimática y se confirma diagnóstico de Enfermedad Niemann-Pick (01/04/18), debido a deficiencia de esfingomielinasa ácida, pero no se encuentra alteración en la secuenciación de SMPD1, por lo cual se repite la prueba obteniendo de nuevo el resultado positivo para deficiencia de esfingomielinasa ácida sin identificación de la secuenciación anormal del gen SMPD1. En este paciente no se logró determinar la secuenciación del gen, debido a que son alrededor de 120 mutaciones y en él se deduce que presentaba una delección parcial de un alelo. Se da egreso, ya con diagnóstico establecido, con apoyo nutricional, extenso plan educacional de patología, asesoría genética y con seguimiento cada mes en el CRN. Paciente fallece en el hospital de Chiquimula a la edad de 1 año 3 meses.



Foto 3: evidencia de distensión abdominal hepatoesplenomegalia de paciente 3.

Tabla 1. Distribución según el género de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

Género	Frecuencia
Masculino	2
Femenino	1
Total	3

Fuente: boleta de recolección de datos

Se observa que el género que presenta mayor frecuencia en los pacientes con diagnóstico de Niemann-Pick es el masculino representado por 66% (2).

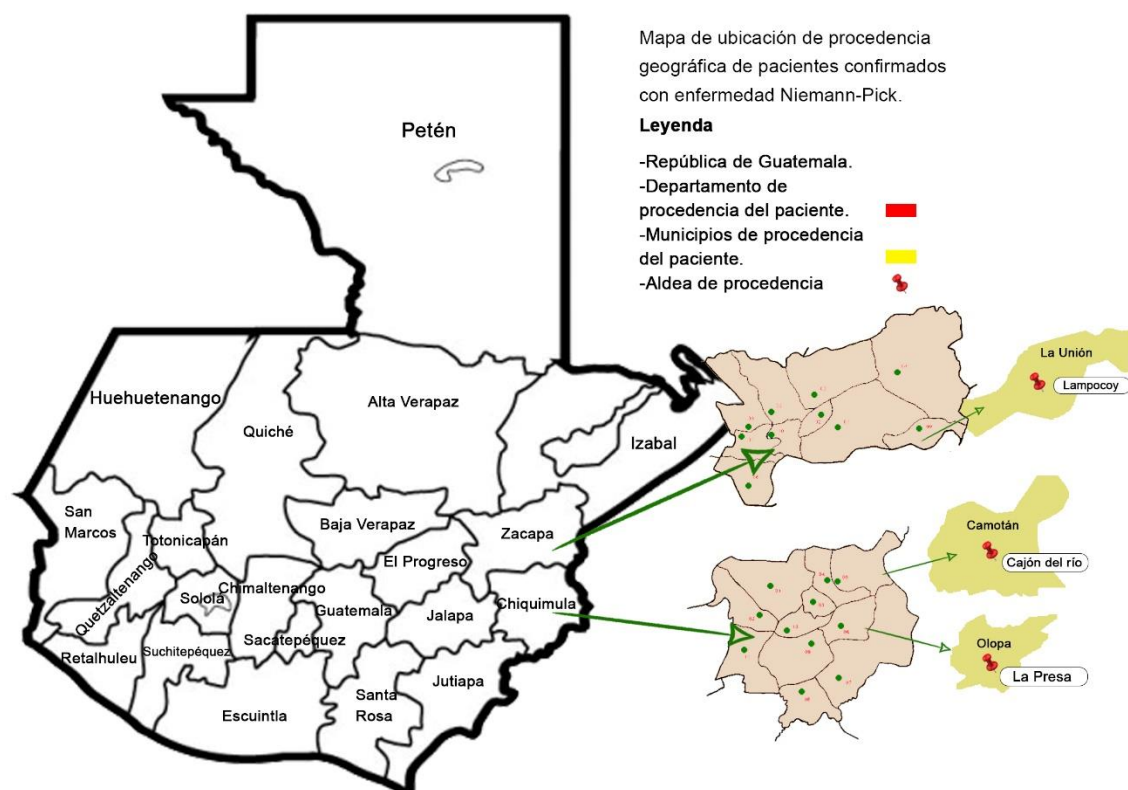
Tabla 2. Distribución por edad de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

Pacientes	Edad
1	11 meses
2	10 meses
3	8 meses

Fuente: boleta de recolección de datos

En los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick la edad en la que se obtuvo el primer contacto fue 33.3% para 11, 10 y 8 meses.

FIGURA 7. Mapa de ubicación geográfica de la procedencia de los pacientes confirmados con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.



Fuente: boleta de recolección de datos

La distribución geográfica es de los departamentos de Zacapa y Chiquimula, siendo dos casos de municipios de Chiquimula y un caso de municipio de Zacapa; y cada uno ubicado en su aldea respectiva. Los tres casos ubicados en el área Chortí.

Tabla 3. Distribución de síntomas y signos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

Síntomas y signos	Pacientes		
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
<i>Hepatomegalia</i>	X	X	X
<i>Esplenomegalia</i>	X	X	X
<i>Hipotonía generalizada</i>	X	X	X
<i>Mancha rojo cereza</i>			
<i>Irritabilidad</i>	X	X	X
<i>Falla de medro</i>	X	X	X
<i>Afectación pulmonar</i>		X	
<i>Afectación ósea</i>			
<i>Afectación cardíaca</i>			
<i>Inestabilidad para la marcha</i>			
<i>Detención de los hitos del desarrollo</i>	X	X	X
<i>Crisis convulsivas</i>			
<i>Dificultad para la deglución</i>		X	X

Fuente: boleta de recolección de datos

La sintomatología presentada en los pacientes fue un 100% de hepatoesplenomegalia, hipotonía generalizada, irritabilidad y detención de los hitos del desarrollo. En el 66% se presentó dificultad para la deglución, en el 34% de los pacientes se presentó afectación pulmonar. Es importante mencionar que a ningún paciente se le realizó fondo de ojo para identificar el signo mancha rojo cereza.

Tabla 4. Distribución de la cronología de la sintomatología en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

	<i>Pacientes</i>		
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
<i>Primer síntoma</i>	4 meses	3 meses	3 meses
<i>Diagnóstico</i>	1 año	10 meses	10 meses
<i>Signos neurológicos</i>	4 meses	4 meses	3 meses
<i>Signos gastrointestinales</i>	4 meses	3 meses	3 meses
<i>Problemas a la alimentación y deglución</i>	4 meses	5 meses	3 meses
<i>Falla de medro</i>	4 meses	4 meses	3 meses
<i>Síntomas respiratorios</i>	No presento	9 meses	No presentó
<i>Irritabilidad</i>	6 meses	8 meses	8 meses
<i>Muerte</i>	1 año 2 meses	1 año 1 mes	1 año 3 meses

Fuente: boleta de recolección de datos

En la cronología de la enfermedad, el primer síntoma se presentó en una edad promedio de 3.3 meses (3-4 meses), los cuales fueron signos neurológicos, gastrointestinales, problemas para alimentación y deglución, falla de medro; seguido por irritabilidad en una edad promedio de 7.3 meses (6-8 meses). Signos respiratorios, solo presentó un paciente con 34% a los 9 meses; el diagnóstico se realizó en una edad promedio de 10.6 meses (10-12 meses), y su muerte se presentó en una edad promedio de 1 año 2 meses (1 año 1 mes – 1 año 3 meses).

Tabla 5. Distribución de resultados de laboratorios no genéticos en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

Laboratorios no genéticos	Pacientes		
<i>Laboratorio realizado</i>	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
<i>Hemoglobina</i>	8.5	9.30	8.1
<i>Leucocitos</i>	8.6	56.5	6.2
<i>Plaquetas</i>	124	15	128
<i>TGO</i>	191	60.5	371
<i>TGP</i>	49	38.7	258
<i>Bilirrubina total</i>	0.63	0.60	1.05
<i>Bilirrubina indirecta</i>	0.45	0.20	0.51
<i>Bilirrubina directa</i>	0.18	0.40	0.54
<i>LDH</i>	237	>1995	330
<i>TP</i>	No se realizó	38.7	No se realizó
<i>TPT</i>	No se realizó	60.5	No se realizó
<i>Aspirado de médula ósea</i>	Células espumosas de Niemann-Pick	No se realizó	No se realizó
<i>Biopsia hepática</i>	No se realizó	No se realizó	No se realizó

Fuente: boleta de recolección de datos

Dentro de los hallazgos en los laboratorios no genéticos, el 100% presentó anemia, trombocitopenia, elevación de transaminasas, LDH, ninguno presentó alteración de bilirrubinas. En el 34% se realizó medula ósea, donde se reportaron células espumosas sugestivas de enfermedad de Niemann-Pick.

Tabla 6. Distribución de los laboratorios genéticos de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, Llano Verde, Zacapa, años 2017 al 2018.

Laboratorios genéticos		Pacientes		
Estudio		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Resultado enzimático (Rango de referencia >2.00µmol/L/h)		0.16	0.08	0.17
Resultado molecular		Secuenciación anormal de SMPD1++	Secuenciación anormal de SMPD1	No se detectó

Fuente: boleta de recolección de datos

En los hallazgos de los laboratorios genéticos en el 100% se identificó deficiencia de esfingomielinasa ácida y en el 66% se determinó anormalidad en la secuenciación del gen SMPD1.

VIII. ANÁLISIS GENERAL

El presente estudio se realizó en 3 pacientes, los cuales fueron ingresados al Centro de Recuperación Nutricional (CRN) “Liberty”, donde se realizó el diagnóstico de enfermedad de Niemann-Pick. Aporta mayor conocimiento sobre las características clínicas y de laboratorio de pacientes con esta patología, así como también historia natural de la enfermedad; no se excluyó a ningún paciente.

De los pacientes diagnosticados con enfermedad Niemann-Pick, el 66% fue masculino (2 pacientes) y el 34% femenino (1 paciente). La edad promedio en la que se tuvo el primer contacto con los pacientes fue de 9.6 meses (8-11 meses). El 100% de los pacientes falleció en una edad promedio de 1 año 2 meses (1 año 1 mes – 1 año 3 meses), en estos pacientes se determinó que son tipo I por la deficiencia de esfingomielinasa ácida, dentro de los cuales está el Niemann-Pick A, la cual tiene como característica una muerte en la primera infancia (2-3 años), como reportado en la bibliografía. Al ubicar geográficamente a los pacientes se determinó que el 66% (2 pacientes) fue de Chiquimula y el 34% (1 paciente) fue de Zacapa, los tres pacientes eran de procedencia de la región Chortí.

El 100% de los pacientes presentó desnutrición aguda severa, siendo esta la patología de base que motivó la referencia, teniendo así el primer contacto con ellos. Es importante determinar si la desnutrición es primaria o secundaria en todo paciente que curse con desnutrición. Si el paciente no mejora la hepatoesplenomegalia con la provisión alimenticia, y no sube de peso como lo esperado, se debe pensar que es un cuadro de desnutrición secundaria. Seguidamente, tomar en cuenta las diversas patologías por la cual el paciente puede estar cursando y correlacionar la clínica con la historia de la enfermedad. Es importante considerar en este tipo de patologías para poder diagnosticarlas.

El índice de desnutrición en Guatemala es elevado siendo mayoritariamente en el área Chortí. En pacientes con desnutrición, en algunos casos se suele considerar la hepatoesplenomegalia como parte del cuadro de desnutrición, y ello hace que no se

investiguen más causas. En el caso de estos tres pacientes, sólo uno de ellos fue referido con el diagnóstico de desnutrición y hepatoesplenomegalia a estudio, el resto de los pacientes sólo fueron referidos al por estado nutricional. Incluso en la referencia de uno de ellos se hacía énfasis que era por no disponibilidad de alimentos, el cual tenía un antecedente familiar de importancia, y había sido evaluado en varias ocasiones por distensión abdominal, más sin embargo no fue detectada ninguna anomalía ni fue estudiado por alguna patología.

El 66% (2 pacientes), presentó antecedente familiar de importancia, debido a que tenían hermanos fallecidos por sintomatología similar, y uno de estos pacientes tenía el antecedente familiar de que su hermano fue estudiado por otra enfermedad lisosomal (enfermedad de Gaucher), la cual es un diagnóstico diferencial de importancia, debido a la similitud de presentación clínica. Es importante siempre indagar si hay un caso similar, o se han presentado casos así en la familia, debido a que es una enfermedad genética recesiva, con un 25% de probabilidad de afectación en los hijos (al ser portadores los dos padres), una de las causas posibles de esto es la consanguinidad, la cual no se determinó en este estudio. En los hermanos de estos pacientes por nexo epidemiológico debido a la similitud de sintomatología, se infiere que fallecieron debido a la misma patología.

El 100% de los pacientes presentó hepatoesplenomegalia lo cual es característico en esta enfermedad, por la acumulación de esfingomielina en los órganos. Los 12 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo A del reporte de Zarco-Román y sus colaboradores, cursaron con visceromegalia e incremento progresivo de enzimas hepáticas.

El desarrollo de los pacientes con esta patología generalmente es normal hasta los 6 meses de edad, luego inicia un curso neurodegenerativo característico de la enfermedad, la cual progresa rápidamente con hipotonía profunda y el fracaso en alcanzar hitos del desarrollo. El 100% de los pacientes estudiados presentó hipotonía generalizada, irritabilidad, falla de medro lo cual paulatinamente hizo progresar a desnutrición secundaria. La detención de los hitos del desarrollo, también se presentó en el 100% y sucedió a la edad de 3-4 meses. De los pacientes sólo uno de ellos pudo sentarse por

sus medios, ninguno gateó, ni logró la bipedestación o caminó, ni continuidad de los hitos; dos de ellos no llegaron a sentarse sin apoyo.

Es importante mencionar que no se encontró la mancha rojo cereza, debido a que a ningún paciente se le realizó fondo de ojo, dicho signo, es frecuentemente observado en la enfermedad de Niemann-Pick; sin embargo, no es patognomónico. De los 12 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo A del reporte de Zarco-Román y sus colaboradores, únicamente en tres de ellos no se demostró este signo, probablemente al encontrarse en un estadio temprano de la enfermedad cuando se realizó el fondo de ojo.

El 34% (1 paciente) presentó afectación pulmonar, la cual se produce en los tres tipos de NP, pero con mayor frecuencia en el tipo B, sin embargo, estos pacientes se clasifican en el tipo A por su afectación neurológica y su muerte temprana. La afectación pulmonar se da debido a la acumulación de células espumosas en el septo alveolar, paredes bronquiales, y pleura, potencialmente conduce a degeneración progresiva del patrón restrictivo pulmonar. En la paciente femenina, se presentó una progresión lenta y de gravedad de la afectación pulmonar, debido a la necesidad ventilación mecánica, y luego de esto fue oxígeno dependiente. En el estudio de los 12 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo A del reporte de Zarco-Román y sus colaboradores, el 91.6% presentó afectación pulmonar.

Debido al daño por la acumulación de células espumosas, nunca se tomó en cuenta en esta paciente que cursaba con afectación pulmonar debido a su patología, sino que se consideraba como un proceso infeccioso. presentó radiográficamente una de las características de esta patología siendo los patrones reticular y reticulonodular persistente, mencionados en la bibliografía.

En la cronología de la enfermedad, el inicio de síntomas se presentó en promedio en 3.3 meses (rango 3-4 meses), con síntomas gastrointestinales, signos neurológicos, problemas de alimentación y deglución, aunado el inicio de falla de medro lo cual progreso a desnutrición aguda severa. En el reporte de Zarco-Román y sus colaboradores, de 12 pacientes con enfermedad de Niemann-Pick tipo A, el primer dato

clínico identificado fue la visceromegalia, en promedio de 5.9 meses, por lo cual en los pacientes de este estudio se presentó más tempranamente.

Según la literatura, estos pacientes pueden presentar un desarrollo generalmente normal hasta los 6 meses de edad, aunque en el primer mes de vida pueden presentar vómitos y/o diarrea, en estos pacientes se presentaron cuadros diarreicos con estudios virológicos y bacterianos negativos. Los problemas para la deglución y demás síntomas gastrointestinales eventualmente lleva a la desnutrición a estos pacientes, lo que obliga la necesidad de la utilización de sondas, para facilitar la alimentación y así asegurar un aporte nutricional adecuado y mejorar la calidad de vida. La primera consulta se realiza cuando no notan un avance en el desarrollo o no ganancia de peso, siendo el motivo de referencia en los pacientes de este estudio la desnutrición.

De los 12 pacientes del reporte de Zarco-Román y sus colaboradores el diagnóstico se realizó en una edad promedio de 15.6 meses, en ellos se realizó el diagnóstico en la edad promedio de 10.6 meses (rango de 10-12 meses), siendo un diagnóstico temprano. Es importante recordar que estos pacientes acuden primero a centros de salud como los fueron en los tres casos de este estudio, donde únicamente en uno de ellos se determinó la hepatoesplenomegalia, además de su estado nutricional por el cual fue referido. Muchas veces podría tomarse la organomegalia como parte de la desnutrición y no se indaga familiarmente e investiga causas, por la cual el paciente está cursando con estos signos.

En las características de laboratorio se observó que el 100% de los pacientes cursó con anemia, trombocitopenia, lo cual es característico de esta enfermedad. A veces los pacientes presentan con leucopenia, sin embargo, ninguno de los pacientes se evidenció. Las transaminasas en el 100% se encontraron elevadas, las cuales informan de lesión hepatocelular o citólisis y en esto pacientes hay daño hepático. Es importante que al tener transaminasa elevadas siempre se investigue en primer lugar la alteración serológica, como se hizo en los pacientes, las cuales fueron negativas, por lo cual se debe seguir indagando y recordar que esta patología puede ser una de las causas por las cuales se presenta hepatomegalia.

Las bilirrubinas en los tres pacientes estaban en rangos normales; la determinación de tiempos de coagulación solo se le realizaron a un paciente estando estas elevadas, justo esta paciente es la que presentó el cuadro más severamente. La biopsia hepática no se realizó en ningún paciente debido a que se tenía al alcance la realización de pruebas genéticas, y el aspirado de medula ósea se le realizó a uno de los pacientes, el cual fue referido a hematóloga en sospecha de leishmaniasis y a la realización de aspirado se documentan células espumosas sugestivas de NP, por lo cual se le realizaron pruebas genéticas.

En las pruebas genéticas, se determinó en el 100% (3 pacientes) la deficiencia de esfingomielinasa ácida con un promedio de 0.13 (rango de 0.08-0.17) siendo el rango de referencia mayor a 2. Por lo cual en los tres se realizó secuenciación molecular, la cual es la prueba confirmatoria y se determinó en un 66% (2 pacientes) alteración de la secuenciación de el gen SMPD1, en un 34% (1 paciente) se repitió la prueba en 2 ocasiones, por la cual se confirma diagnóstico, debido a que se asume que hay una delección parcial de un alelo.

Al tener un paciente que nace a término puede parecer niño activo y saludable, sin embargo, en el curso de horas, días o semanas, pueden aparecer manifestaciones poco específicas en cuanto a la causa de ellas, pero que pueden dar lugar a un estado de choque en un neonato o paciente pediátrico. En otros casos puede haber un declive gradual y progresivo en la condición clínica del niño, con deterioro ostensible de su salud. Sin embargo, existen casos en el que el deterioro físico puede ser súbito y de tal gravedad que el niño está en alto riesgo de fallecer. Estas manifestaciones obligan al médico a plantear el diagnóstico diferencial de septicemia, enfermedad respiratoria, cardíaca, gastrointestinal o neurológica.

Ante circunstancias como las descritas, ante estas manifestaciones poco habituales o inespecíficas: exámenes de laboratorio, radiografía de tórax normal, cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo, ultrasonido cerebral, etc. Sin datos para pensar en un problema común, se debe de considerar la posibilidad de descartar algún tipo de error innato del metabolismo.

En tal caso, se debe investigar la posible consanguinidad entre los padres, la procedencia de ellos de comunidades endogámicas, que la madre haya tenido abortos repetidos, la existencia de algún familiar con un error innato del metabolismo o de familiares con cuadro similar al de su hijo; también hermanos fallecidos en etapas tempranas de la vida por cuadros similares o inespecíficos, familiares de primer grado con retraso psicomotor; se debe tener presente que el síndrome de muerte súbita infantil, puede ser la primera manifestación de un error innato del metabolismo.

Es importante considerar estas patologías en pacientes desnutridos con visceromegalia significativa, en pacientes del área Chortí como se delimita geográficamente, que alrededor de los 3 meses el paciente inicie con los síntomas mencionados. Es fundamental investigar en estos pacientes estas patologías que se creía que no existían en Guatemala, sin embargo, con este estudio se determinó que si existe esta patología. La incidencia a nivel mundial en el NPA es de 1 caso por cada 250,000 nacidos vivos. Durante los dos años (2017-2018) se presentaron 3 casos siendo estos uno de Zacapa y dos de Chiquimula con lo cual se obtiene una incidencia de 1 caso por cada 10,920 nacidos vivos, donde es superada la incidencia a nivel mundial.

Es crucial mencionar que actualmente no se cuenta con tratamiento curativo o de mantenimiento para esta enfermedad; se encuentra en investigaciones. Únicamente se ofrece tratamiento sintomático y asesoría genética a las familias.

IX. CONCLUSIONES

1. Al analizar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes de este estudio, se determinó que el 100% cursó con enfermedad de Niemann-Pick I A.
2. Se identificó que la cronología de esta enfermedad de los pacientes con diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick se resumen en: predominio en el sexo masculino, la edad promedio al tener el primer contacto en el Centro de Recuperación Nutricional es de 9.6 meses, el diagnóstico se realizó a la edad promedio de 10.6 meses, se presentó una mortalidad del 100% en la edad promedio de 1 año 2 meses.
3. El curso clínico de la enfermedad de Niemann-Pick A, es similar entre los pacientes de este estudio. El primer dato detectado fue desnutrición aguda severa en el 100%, asociado a hepatoesplenomegalia; por lo cual fueron investigados sobre esta enfermedad.
4. Los pacientes no manifestaron ningún hallazgo patológico durante los primeros 3-4 meses de vida, presentando posteriormente un curso neurodegenerativo, asociado a afectación multiorgánica con compromiso de hígado, bazo, pulmones y sistema nervioso central con progresión a muerte temprana, antes de los 3 años.
5. Las características de laboratorio fueron similares entre los pacientes afectados de este estudio. El 100% cursó con anemia, trombocitopenia y pruebas de función hepática elevadas; con relación a la determinación enzimática, el 100% presentó deficiencia de esfingomielinasa ácida, clasificándolos en enfermedad de Niemann-Pick tipo I.
6. La incidencia determinada en este estudio fue de 1 caso por cada 10,920 nacidos vivos de los departamentos Zacapa y Chiquimula durante los años 2017 y 2018, superando la incidencia a nivel mundial de acuerdo con la literatura revisada.

X. RECOMENDACIONES

1. Dar a conocer los resultados de la investigación a las autoridades del Centro Universitario de Oriente -CUNORI-, centros de salud, puestos de salud y gremio médico; para consideración de esta patología que, aunque rara, se presenta inicialmente con marcada afectación del estado nutricional lo cual es sumamente frecuente en la población guatemalteca.
2. A los médicos que identifican niños con desnutrición asociado a hepatoesplenomegalia, que realicen fondo de ojo en busca de la mancha rojo cereza, signo sugestivo en esta patología
3. A los médicos de Centros de Salud y EPS, consideren el diagnóstico de la enfermedad de Niemann-Pick en todo paciente con desnutrición aguda secundaria severa, asociada a hepatoesplenomegalia y refieran al Centro de Recuperación Nutricional “Liberty”, para realizar la prueba diagnóstica lo más pronto posible.

XI. PROPUESTA

ENFERMEDADES RARAS, UN RETO EN LA PRÁCTICA MÉDICA

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio se elabora la siguiente propuesta, con el motivo de beneficiar la formación académica y profesional de los estudiantes de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente - CUNORI-.

OBJETIVO

Informar y motivar a los estudiantes de medicina al estudio, identificación y referencia de pacientes con enfermedades catalogadas como raras para su diagnóstico específico.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick forma parte de las llamadas enfermedades raras, debido a su baja incidencia. En este estudio se demuestra que la incidencia en nuestro país es superior al promedio mundial, razón por la cual se considera importante compartir esta información con los estudiantes de quinto y sexto año de la carrera de Médico y Cirujano del CUNORI sobre la caracterización clínica, epidemiológica y de laboratorio que permite la sospecha e identificación de probables casos con que permitan llegar a su confirmación. Esta propuesta estará dirigida a este nivel académico de la carrera debido a que en quinto año se cursa la rotación de pediatría, y en sexto año la práctica profesional supervisada, en puestos o centros de salud, de donde han sido referidos los pacientes. Así, al tener contacto con estos pacientes, los estudiantes tendrían las herramientas clínicas para considerar la

posibilidad de este tipo de enfermedades y su referencia oportuna para referencia al Centro de Recuperación Nutricional que funciona en la Organización Esperanza de Vida ONG donde se cuenta con los recursos para la toma y envío de muestras a laboratorio especializado en los Estados Unidos y sin ningún costo.

METODOLOGÍA DE IMPLEMENTACIÓN

1. Presentar a las autoridades académicas del Centro Universitario de Oriente- CUNORI- los resultados obtenidos en este estudio, desarrollado en los pacientes diagnosticados en el Centro de Recuperación Nutricional “Liberty” de los años 2017 y 2018, con el objetivo de identificar las características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick.
2. Organizar una charla sobre los resultados de este estudio a los estudiantes de quinto y sexto año de la carrera de Médico y Cirujano a través de un convenio entre las autoridades del CUNORI, la Organización No Gubernamental “Esperanza de Vida” para contar con la presencia del Dr. Edwin Manolo Oliva quien fue quien diagnosticó los casos y con la empresa Sanofi Genzyme quien es la que realiza los estudios genéticos, para contar con la presencia del genetista pediatra, el Dr. Jorge Ortiz.

La charla estará orientada hacia la descripción de las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio, así como diagnóstico diferencial de enfermedades raras, en especial las llamadas de depósito lisosomal, a la cual pertenece la enfermedad de Niemann-Pick y la enfermedad de Gaucher proporcionando, además información sobre la referencia de estos pacientes para realizar las pruebas de medición de enzimática y molecular que confirman el diagnóstico.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- Abraçado Amaral, IS; Pereira Moia, LJM; Azevedo Coelho, EF; Lameira de Medeiros, Z; Pombo Montoril, MF; Ferreira Araujo, MT. 2010. Informe de caso: enfermedad de Niemann-Pick con manifestaciones de insuficiencia hepática (en línea). Revista Pan-Amazônica de Saúde 1(3):129-132. Consultado 15 feb. 2019. Disponible en http://scielo.iec.gov.br/pdf/rpas/v1n3/es_v1n3a17.pdf DOI:10.5123/S2176-62232010000300017
- Alymlahi, E; Dafiri, R. 2004. Afectación pulmonar en la enfermedad de Niemann-Pick tipo B (en línea). Journal of Postgraduate Medicine 50(4): 289-290. Consultado 10 feb. 2019. Disponible en <http://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2004;volume=50;issue=4;spage=289;epage=290;aualast=Alymlahi>
- Gómez-Gómez, M; Danglot-Banck, C; Vega-Franco, L. 2006. Pautas para el diagnóstico temprano de los errores innatos del metabolismo (en línea). Revista Mexicana de Pediatría 73(3):139-147. Consultado 20 abr. 2019. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2006/sp063i.pdf>
- IQB (Instituto Químico Biológico). 2014. Enfermedad de Niemann-Pick (en línea sitio web). Atlas de Hematología. Consultado 23 mar. 2019. Disponible en <http://www.iqb.es/hematologia/atlas/histiocito01/histiocito02.htm>
- Jean-Tron, G; Ortega-Ponce, F; Islas-García, D. 2012. Enfermedad Niemann Pick tipo C (en línea). Revista Mexicana de Neurociencia 13(5):281-285. Consultado 9 feb. 2019. Disponible en <http://revmexneuroci.com/wp-content/uploads/2012/10/Nm125-07.pdf>

- Ladino Meléndez, L; Montealegre Páez, AL; Ochoa, E. 2019. Estado nutricional de los pacientes con diagnóstico Niemann-Pick tipo C en Colombia (en línea). Revista de Nutrición Clínica y Metabolismo 2(1):xx. Consultado 1 may. 2019. Disponible en <https://revistanutricionclinicametabolismo.org/wp-content/uploads/2019/03/12-0046-2019-ORIGINAL-MONTEALEGRE-.pdf>
- Margolles, P; Paredes, L; López. JA. 2017. Enfermedad de Niemann-Pick (en línea). Asturias, España, Dirección General de Salud Pública y Participación. 2 p. (Enfermedades Raras en Asturias, informe breve no. 11). Consultado 5 feb. 2019. Disponible en <https://www.astursalud.es/documents/31867/36150/Enfermedad+de+Niemann-Pick.pdf/f16ca111-81c2-5afa-115c-b9a38d3425ec>
- Moreno Villares, JM. 2012. Fallo de medro (en línea). Revista Nutrición Hospitalaria 5(1):77-86. Consultado 5 may. 2019. Disponible en <http://www.redalyc.org/pdf/3092/309226797008.pdf>
- MSPAS (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala). 2009. Protocolo para el tratamiento en centros de recuperación nutricional de la desnutrición aguda severa y moderada sin complicaciones en el paciente pediátrico (en línea). Guatemala, MSPAS. p.1-62. Consultado 3 may. 2019. Disponible en <https://www.fundacionbengoa.org/publicaciones/Guatemala-Protocolo-para-Centros-de-Recuperacion-Nutricional.pdf>
- Ozkurt, E; Toksoy, G; Basak, M. 2010. Hallazgos radiológicos de afectación pulmonar por enfermedad de Niemann-Pick tipo B (en línea). Archivos de Bronconeumología 46(4):157-212. Consultado 12 feb. 2019. Disponible en <http://www.archbronconeumol.org/es-hallazgos-radiologicos-afectacion-pulmonar-por-articulo-S0300289609004359> DOI: 10.1016/j.arbres.2009.10.015

- Parker, A. 2012. Efficient Investigation and differential diagnosis of childhood onset Niemann-Pick type C (en línea). *Revista European Neurological Review* 7(3):153-159. Consultado 19 abr. 2019. Disponible en https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2015/06/private_articles_10402_pdf_parker.pdf
DOI:10.17925/ENR.2012.07.03.153
- Patterson, M. 2013. Enfermedad de Niemann-Pick tipo C (en línea). *In GeneReviews®*. Adam, MP; Ardinger, HH; Pagon, RA; Wallance, SE; Bean, L; Stephens, K; Amemiya, A (eds.). Washington, Seattle, Universidad de Washington. Consultado 17 mar. 2019. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>
- Pediamécum. 2015. Miglustat (en línea). España, Asociación Española de Pediatría. 3 p. Consultado 6 abr. 2019. Disponible en <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Miglustat.pdf>.
- Porter, FD; Bianconi, SE; Dang Do, AN. 2017. Niemann-Pick disease type C (en línea, sitio web). Estados Unidos de América, NORD. Consultado 12 feb. 2019. Disponible en <https://rarediseases.org/rare-diseases/niemann-pick-disease-type-c/>
- Salinas Velasco, E. 2009. Revisión de tema y presentación de caso enfermedad de Niemann-Pick: a propósito de un caso (en línea). *Revista de Pediatría Electrónica* 6(2):49-63. Consultado 18 feb. 2019. Disponible en https://nanopdf.com/download/enfermedad-de-niemann-pick-revista-pediatrica-electronica_pdf
- Schuchman, E; Desnick, R. 2018. Types A and B Niemann-Pick disease (en línea). *HHS Public Access* 120 (1-2):27-33. Consultado 19 feb. 2019. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347465/> doi: 10.1016/j.ymgme.2016.12.008

- Schuchman, EH; Desnick, RJ. 2017. Types A and B Niemann-Pick disease (en línea). *Molecular Genetics and Metabolism* 120(1-2): 27-33. Consultado 29 mar. 2019. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719216303171> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.12.008>
- Shuchman, EH; Crick. F; Wassertein, MP. 2015. Types A and B Niemann-Pick disease (en línea). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolismo* 29 (Issue 2):237-247. Consultado 21 abr. 2019. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X14001249?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2014.10.002>
- Sun, A. 2018. Lysosomal storage disease overview (en línea). *Annals of Translational Medicine* 6(24):1-14. Consultado 12 feb. 2019. Disponible en <http://atm.amegroups.com/article/view/22755/pdf> DOI: 10.21037 / atm.2018.11.39.
- Vanier, MT. 2010. Niemann-Pick disease type C (en línea). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 5(16):1-18. consultado 24 abr. 2019. Disponible en <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1750-1172-5-16> <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-16>
- Vanier, MT. 2013. Niemann–Pick diseases (en línea). *Handbook of Clinical Neurology* 113(3):1717-1721. Consultado 23 abr. 2019. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444595652000411> DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59565-2.00041-1>
- Villamandos García, D; Santos-Lozano, A. 2014. Enfermedad de Niemann-Pick: un enfoque global (en línea). *Revista Ene de Enfermería* 8(2). Consultado 5 feb. 2019. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2014000200003&lng=en&nrm=iso&tlng=en. DOI:<https://dx.doi.org/10.4321/S1988-348X2014000200003>

Von Ranke, FM, Pereira Freitas, HM; Dias Mancano, AD; Souza Rodrigues, RS; Hochegger, B; Escuissato, D; Araujo Neto, CA; Bento da Silva, TK; Marchiori, E. 2016. Pulmonary involvement in Niemann–Pick disease: a state-of-the-art review (en línea). *Revista Lung* 194 (Issue 4):511-518. Consultado 20 abr. 2019. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00408-016-9893-0#citeas> DOI: 10.1007/s00408-016-9893-0

Wasserstein, MP; Desnick, RJ; Schuchman, EH; Hossain, S; Wallenstein, S; Lamm, C; McGovern, M. 2004. La historia natural de la enfermedad Niemann-Pick tipo B: resultados de un estudio longitudinal de 10 años (en línea). *Revista Pediatrics* 114(6):e672-e679. Consultado 11 feb. 2019. Disponible en <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/114/6/e672.full.pdf>

Wasserstein, MP; Schuchman, EH. 2015. Acid Sphingomyelinase Deficiency (en línea). *In GeneReviews*. Adam, MP; Ardinger, HH; Pagon, RA; Wallance, SE; Bean, L; Stephens, K; Amemiya, A (eds). Washington, Seattle, Universidad de Washington. Consultado 17 mar. 2019. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1370/pdf/Bookshelf_NBK1370.pdf

Zarco-Román, J; García-Pérez, AN; Andrade-Aldama, P; Carbajal-Rodríguez, L; Rodríguez-Herrera, R. 2014. Enfermedad de Niemann-Pick tipo B: estudio de tres casos y revisión de la literatura (en línea). *Acta Pediátrica de México* 35(1): 30-37. Consultado 6 feb. 2019. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000100006&lng=es&tlng=es.

Zarco-Román, J; Romero-Gómez, HE; Carbajal-Rodríguez, L. 2017. Enfermedad de Niemann Pick tipo-A: presentación de 12 casos (en línea). *Acta Pediátrica de México* 38(3):152-164. Consultado 5 feb. 2019. Disponible en <https://dx.doi.org/10.18233/apm38no3pp152-1641387>



XIII. ANEXOS

ANEXO 1

BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Universidad San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de Oriente CUNORI
Carrera de Médico y Cirujano



CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK

Boleta de recolección de datos

Autor: Angela M. Duarte O.

Revisor: Dr. Edwin Manolo Oliva de León

Dr. Edwin Manolo Oliva
MEDICO Y CIRUJANO
COLEGIO No. 6274

1. Datos generales

Edad: _____ Sexo: _____ Vivo: _____ Fallecido: _____

Origen/procedencia: _____

Estado nutricional del paciente: _____

Antecedentes Familiares: _____

1. Características clínicas

a. Signo o síntoma

	Si (X)	¿Cuál?
Hepatomegalia		
Esplenomegalia		
Hipotonía generalizada		
Mancha rojo cereza		
Irritabilidad		
Falla de medro		
Afectación pulmonar		
Afectación ósea		
Afectación cardíaca		
Inestabilidad para la marcha		
Detención de los hitos del desarrollo		
Crisis convulsivas		
Dificultad para la deglución		

b. Cronología de la enfermedad

	Edad en la que se realizó
Primer síntoma	
Diagnóstico	
Signos neurológicos	
Signos gastrointestinales	
Problemas a la alimentación y deglución	
Falla de medro	
Afectación pulmonar	

Irritabilidad	
Muerte	

2. Características de laboratorio

a. No genético

Laboratorio realizado	Se realizo si (X)	Valor encontrado
Hemoglobina		
Leucocitos		
Plaquetas		
TGO		
TGP		
Bilirrubina total		
Bilirrubina indirecta		
Bilirrubina directa		
TP		
TPT		
LDH		
Aspirado de medula ósea		
Biopsia hepática		

b. Genéticos:

Estudio	Se realizo (X)	Valor encontrado
Resultado enzimático		
Resultado molecular		

¿Tenía rayos x realizados el paciente? si ____ no ____

Descripción: _____

ANEXO 2

AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE NIEMANN-PICK EN PACIENTES QUE FUERON INGRESADOS Y DIAGNOSTICADOS EN LA ONG ESPERANZA DE VIDA.



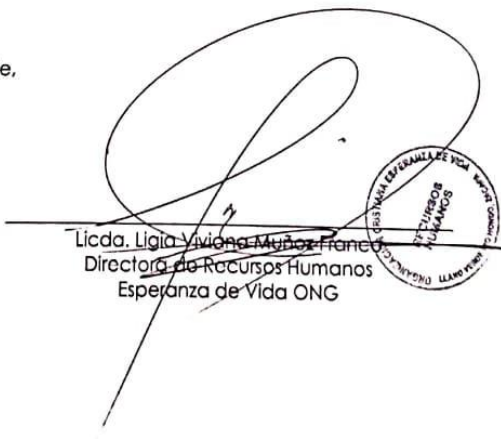
Llano Verde, Río Hondo, Zacapa 1º de mayo de 2019

A QUIEN INTERESE

Por éste medio la Dirección de Recursos Humanos de la Organización Esperanza de Vida, comunica que ha sido aprobada la solicitud de parte de la señorita **Angela María Duarte Ortiz**, quien se identifica con número de DPI - **2468 06184 1901**, extendido por el Registro Nacional de Personas, respecto a la realización de su trabajo de graduación (tesis) titulado **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD NIEMANN PICK"** en el Centro de Rescate y Recuperación Nutricional de esta organización.

Se extiende la presente constancia a solicitud de la persona interesada el primero de mayo del año dos mil diecinueve.

Atentamente,


Licda. Lilia Viviana Muñoz Franco
Directora de Recursos Humanos
Esperanza de Vida ONG



ANEXO 3

DICTAMEN DE REVISION DE ANTEPROYECTO POR ASESOR DE TESIS

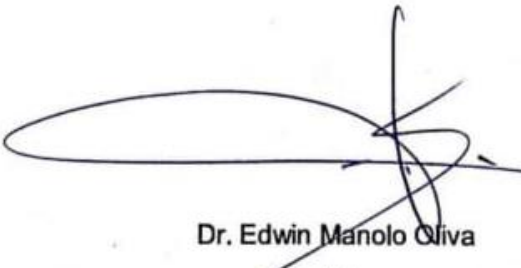
Chiquimula, 06 de mayo del 2019

Doctor Rory René Vides
Presidente del Comité de Trabajos de Graduación
De la Carrera Médico y Cirujano

Respetable Dr. Vides:

Reciba un cordial saludo. El motivo de la presente es para informarle que he asesorado y revisado el trabajo de Angela María Duarte Ortiz, con carné universitario número 201144372, quien esta realizando el trabajo de graduación titulado CARACTERIZACIÓN CLINICA Y LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK, en el centro de recuperación nutricional Liberty, ONG de beneficio social Esperanza de Vida, Rio Hondo, Zacapa, mismo que considero que cumple los requisitos del método científico, por lo que apruebo dicho trabajo en fase de PROTOCOLO, para que continúe en el proceso correspondiente

Sin otro particular, atentamente



Dr. Edwin Manolo Oliva
Pediatra
Colegiado 6274

Dr. Edwin Manolo Oliva
Médico y Cirujano
Colegiado No 6274
Pediatra