

 <b>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA RAFAEL NÚÑEZ</b> <small>PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</small>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 1 de 21</b>

Portada

1. Ficha de Identificación

<b>Facultad: Ciencias de la salud</b>		<b>Colectivo Docente</b>	<b>Asignaturas</b>
<b>Programa: MEDICINA</b>			
<b>Semestre: VII</b>	<b>Periodo académico: 01-2023</b>		
		1. Suanny González Coquel 2. Rossana Fortich González 3. Beatriz Castillo Garrido 4. Juan Carlos Laurie 5. Jorge Pinzón Consuegra 6. Dilia Aparicio Marengo	1. Pediatría 2. Análisis y redacción de textos científicos
<b>Docente Orientador del seminario</b>			
Giovanny Raúl Díaz Beltrán			
<b>Título del PAT Colectivo</b>			
Enfermedades huérfanas-raras, Fisiopatología y complicaciones de algunas que comprometen la salud y la calidad de vida y los procesos para la atención de los infantes que las padecen.			
<b>Núcleo Problémico</b>			
Enfermedades huérfanas raras			
<b>Línea de Investigación</b>			
Salud y sociedad			

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 2 de 21</b>

## 2. Informe del Proyecto Académico de Trabajo Colectivo (PAT Colectivo)

- **Resumen/Abstract**

Las Enfermedades Huérfanas (EH), relacionadas con desordenes de tipo genético afectan a miles de personas a nivel mundial, afectando el adecuado desarrollo físico, social y cognitivo de quienes las padecen. Se han identificado un aproximado de entre 6000 y 8000 enfermedades huérfanas alrededor del mundo. Tan solo en Colombia se registraron 2198 patologías incluidas en el Listado Nacional de enfermedades Huérfanas. El presente estudio tiene como objetivo Describir la fisiopatología y las complicaciones de algunas enfermedades huérfanas-raras que comprometen la salud y la calidad de vida en el infante. Para ello se realizó una revisión sistemática de la literatura científica relacionada con la temática en bases de datos electrónicas de artículos originales y de revisión en 2 idiomas. Las Enfermedades huérfanas raras desencadenan una serie de cuadros fisiopatológicos y manifestaciones que son incurables, y su tratamiento es paliativo, encaminado a la búsqueda de una mejor calidad y/o aumentar la expectativa de vida para los pacientes. Afecta principalmente a la población pediátrica a nivel mundial.

**Palabras Claves:** Enfermedades Huérfanas, anemia de células falciformes, Enfermedad de Gaucher, Enfermedad de Marfan, fibrosis quística, progeria Hutchinson-Gilford.

Orphan Diseases (HD), related to genetic disorders, affect thousands of people worldwide, affecting the proper physical, social and cognitive development of those who suffer from them. Approximately 6,000 to 8,000 orphan diseases have been identified around the world. Only in Colombia, 2198 pathologies included in the National List of Orphan Diseases were registered. The present study aims to describe the pathophysiology and complications of some orphan-rare diseases that compromise the health and quality of life in the infant. For this, a systematic review of the scientific literature related to the subject was carried out in electronic databases of original articles and review articles in 2 languages. Rare orphan diseases trigger a series of pathophysiological conditions and manifestations that are incurable, and their treatment is palliative, aimed at seeking better quality and/or increasing life expectancy for patients. It mainly affects the pediatric population worldwide.

**Keywords:** Orphan Diseases, Sickle Cell Anemia, Gaucher Disease, Marfan Disease, Cystic Fibrosis, Hutchinson-Gilford Progeria.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 3 de 21</b>

- **Descripción del Problema**

Las Enfermedades Huérfanas (EH), han estado presente en la composición genética de miles de seres humanos a nivel mundial y nacional, afectando no solo, el adecuado desarrollo físico, social y cognitivo de quienes las padecen; sino también, impidiendo el goce pleno de una vida feliz y saludable, que, en tanto personas, se ha dispuesto como derecho universal. Tal perjuicio, además, de hallarse vinculado a la escasa investigación médica de las mismas, tiene como punto de partida, la exigua normatividad jurídica.

Las EH y los síndromes genéticos, son también conocidas como, enfermedades raras, por motivo de su baja incidencia, no obstante, cada vez que se manifiestan, traen consigo graves consecuencias, convirtiéndose en una razón más, de las altas tasas de mortalidad, sobre todo, infantil. El número de los individuos perjudicados por las EH, es de 1 por cada 5 000 personas y comprende las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas.(1)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud-OMS (citado por Carbajal-Rodríguez, 2015), las enfermedades genéticas, conocidas también como Enfermedades Huérfanas-EH, afectan aproximadamente al 7% de la población a nivel mundial, porcentaje que equivale a alrededor de 500 millones de personas.(2)

En Latinoamérica, un estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas, reveló que, en la región, las enfermedades raras se ubican entre el segundo y quinto lugar en índices de mortalidad en niños menores de 1 año, lo que corresponde al 2%-27% (3)

A partir de esta realidad, se han identificado un aproximado de entre 6000 y 8000 enfermedades huérfanas alrededor del mundo. Tan solo en Colombia se registraron 2198 patologías incluidas en el Listado Nacional de enfermedades Huérfanas, actualizado en la Resolución 5265 (2018) de Minsalud. (4)

Este tipo de enfermedades son incurables, y su tratamiento es paliativo, lo que debe entenderse como asistencial y encaminado a la búsqueda de una mejor vida tanto para los pacientes como para sus familias mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Por ello, es importante que el paciente no encuentre barreras de acceso a los servicios de salud, porque cada pausa en la atención a su enfermedad agrava su condición, y acentúa la brecha entre los pacientes con esta patología y aquellas que no la tienen. (5)

Aunque la desatención a los pacientes con estas patologías es común en muchos países, particularmente en Colombia diversos estudios aseguran que estos pacientes se encuentran en condición de abandono social e institucional. Por lo anterior, se califica a estos pacientes como huérfanos de tratamiento, rehabilitación, y de protección legal. Las enfermedades raras o huérfanas representan costosos tratamientos para los pacientes que las padecen, quienes deben de costearlas por su propia cuenta, ya que las mismas no están cubiertas por el sistema de salud nacional. (6)

Este panorama mundial se constituye como la base teórica que orienta la formulación de la siguiente pregunta problema: **¿Cuáles son las bases fisiopatológicas y complicaciones de algunas enfermedades huérfanas-raras que comprometen la**

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
			<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
			<b>Página</b>	<b>Página 4 de 21</b>

**salud y la calidad de vida y los procesos para la atención de los infantes que las padecen?**

- **Justificación**

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud-OMS las enfermedades genéticas conocidas también como Enfermedades Huérfanas-EH, afectan aproximadamente al 7% de la población a nivel mundial, porcentaje que equivale a alrededor de 500 millones de personas.(2) En Latinoamérica algunos estudios revelan que en la región, las enfermedades raras se ubican entre el segundo y quinto lugar en índices de mortalidad en niños menores de 1 año, lo que corresponde al 2%-27% (3)

En nuestro país la ley 1392 de 2010 fue un gran avance, conviene, sin embargo, advertir que aún no se cuenta con modelos integrales de atención en salud para estas enfermedades y la población que las padece que en su mayoría son niños.

Teniendo en cuenta que estas enfermedades son de baja prevalencia y que en la literatura científica internacional existen algunos estudios, resulta importante el abordaje fisiopatológico y de las complicaciones asociadas a estas enfermedades en pacientes pediátricos. Las manifestaciones clínicas de estas enfermedades se acompañan de graves y serias alteraciones en el crecimiento y desarrollo psicomotor principalmente en población pediátrica; con altas tasa de mortalidad y/o secuelas que afectan seriamente la productividad en la etapa adulta, además del conocimiento de las bases fisiopatológicas ligadas a estas enfermedades el abordaje de las intervenciones para diagnóstico, prevención y tratamiento oportuno que aunque sabemos que son incurables si son importantes para evitar complicaciones mayores y mejorar la calidad y la expectativa de vida de quienes padecen estas enfermedades.

- **Objetivos**

- 1. General:**

Describir la fisiopatología y complicaciones de algunas enfermedades huérfanas-raras que comprometen la salud y la calidad de vida y los procesos para la atención de los infantes que las padecen.

- 2. Específicos:**

- Comprender las bases genéticas y moleculares de las enfermedades huérfanas raras de interés para el estudio.
- Entender las complicaciones más frecuentes que comprometen los estados físicos y de salud de la población infantil que las padece.
- Conocer las estrategias e intervenciones científicas y terapéuticas para la atención de los pacientes infantiles que padecen estas enfermedades.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 5 de 21</b>

- **Marco Teórico o Referente Teórico**

Según el Ministerio de Salud y Protección Social retomando la Ley 1392 de 2010, en Colombia una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y comprenden, las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. Estas enfermedades huérfanas son de baja prevalencia, pero es cierto que cada vez cobran más importancia por el costo económico y social que implica la atención de las mismas. En realidad, dicha importancia solo queda en el tintero pues, aunque en los últimos años se han logrado definir algunas políticas claras en relación a la atención de éstos pacientes y en efecto, la ley 1392 fue un gran avance, conviene, sin embargo, advertir que aún no se cuenta con modelos integrales de atención en salud para estas enfermedades y el estado deja solas a las aseguradoras al momento de poner en marcha lo escrito en el papel y como si fuera poco no define la financiación de los tratamientos, rehabilitación y necesidades del paciente y su familia al enfrentarse a enfermedades incapacitantes, que alteran no solo la economía familiar sino el entorno social propiamente dicho. (7)

Las enfermedades huérfanas, se presentan en una pequeña parte de la población pero son crónicamente devastadoras, mortales y debilitantes a corto plazo, con etiologías múltiples, una de las principales son los cambios genéticos y herencias entre familiares; al ser enfermedades de poca prevalencia en la población los estudios e información de la misma es limitada. Estas enfermedades generan un alto costo al sistema sanitario, generalmente los pacientes que las padecen continuamente requieren de atención en unidades de cuidados intensivos, hospitalizaciones y manejo interdisciplinar y además por ser una enfermedades que no tienen cura, conllevan a que la familia de quien la padece genere otros tipos de gastos extras como desplazamiento a controles y cuidados en casa, en la mayoría de los casos las necesidades y dependencia de los afectados obliga a que se cuente con un cuidador constante, que frecuentemente es la madre o el padre proporcionando disminución en los ingresos en la familia. (8)

A pesar de los pocos datos estadísticos y epidemiológicos a nivel mundial, se puede destacar que en Colombia en el departamento del Tolima la prevalencia de las enfermedades de depósito lisosomal (Mucopolisacaridosis MP, Enfermedad de Fabry EF, Enfermedad de Gaucher EG) es del 0,75 por cada 100.000 habitantes, predominando la enfermedad más en los hombres con una prevalencia de 0,91 por cada 100.000 hombres. En relación con el género el 54,5% son hombres y el 45,5% mujeres, con edad promedio de 21 años e Ibagué es el municipio del departamento con mayor número de casos notificados y el 63,6% eran del estrato II. Los sistemas orgánicos más comprometidos en las MPS es el nervioso y esquelético, en la EF el sistema nervioso y renal; en la EG el hematológico. Dentro de los signos radiológicos, en las MPS la escoliosis, lordosis y cifosis fueron los signos más frecuentes. (8)

	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 6 de 21</b>

## Anemia de Células falciformes

### Bases moleculares

La anemia de células falciformes (SCD) es un trastorno multisistémico autosómico recesivo, que genera mutaciones en el gen de la globina  $\beta$  que da como resultado la producción de hemoglobina falciforme y a un transporte defectuoso de oxígeno por parte de los glóbulos rojos (9). La polimerización de la hemoglobina falciforme se caracteriza por anemia hemolítica crónica, episodios dolorosos de vaso-oclusión, insuficiencia orgánica progresiva y una esperanza de vida reducida. (10,11).

La hemoglobina S (HbS) resulta del reemplazo del ácido glutámico por valina en la sexta posición de la cadena de globina  $\beta$  de la hemoglobina. El tetrámero de hemoglobina resultante es poco soluble cuando se desoxigena y, cuando esto se prolonga, se produce la gelificación intracelular de la hemoglobina falciforme, seguida de la polimerización de la hemoglobina. Si se producen muchos ciclos de formación de células falciformes, la membrana de los glóbulos rojos se romperá y provocará hemólisis y eventos vaso-oclusivos. Estudios recientes también han demostrado que las moléculas de adhesión de leucocitos y el agotamiento del óxido nítrico (NO) están involucrados en el daño endotelial. Los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología y la biología vascular de la SCA han demostrado que la generación de micropartículas (MP) derivadas de células también está involucrada en la oclusión vascular. El daño endotelial se perpetúa por la producción deficiente o el aumento del consumo de moduladores protectores como la proteína C, la proteína S y el NO (12,13).

Las causas genéticas de SCD incluyen homocigosis para la mutación rs334 (HbSS) (generalmente conocida como SCA) y heterocigosis compuesta entre rs334 y mutaciones que conducen a otras variantes estructurales de  $\beta$ -globina (como HbC) o niveles reducidos de  $\beta$ -globina producción ( $\beta$ -talasemia). En pacientes de ascendencia africana, es la causa más común de SCD (65 a 70 %), seguida de HbSC (alrededor de 30 %), siendo HbS/talasemia  $\beta$  responsable de la mayor parte del resto (14).

### Complicaciones

La complicación histórica asociada con SCA es la crisis de dolor vaso-oclusivo. Aunque la vaso-oclusión es un fenómeno complejo, la polimerización de HbS es el evento fisiopatológico esencial en SCA (6). La polimerización de HbS cambia la forma y las propiedades físicas de los eritrocitos, lo que provoca anemia hemolítica y bloqueo del flujo sanguíneo, particularmente en los vasos pequeños (y algunos grandes), lo que puede dañar cualquier órgano. La polimerización de HbS también puede ocurrir en los reticulocitos, que representan el 20% de los glóbulos rojos en individuos con SCA. Las consecuencias directas e indirectas de la hemólisis intervienen en la modificación del curso y las complicaciones de la MSC. Además, los polímeros de HbS dan lugar a otras anomalías a nivel celular que contribuyen al mecanismo fisiopatológico general de la SCD. Los diversos genotipos variantes de SCD (estados de doble heterocigosis o SCA con genes modificadores) comparten una fisiopatología común. (15,16)

 <b>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA</b> <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> <small>PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</small>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO</b> <b>CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 7 de 21</b>

**Tabla 1: Complicaciones más prevalentes en el paciente pediátrico. (17)**

COMPLICACIÓN	DEFINICIÓN	EDAD	PRESUNTA ETIOLOGÍA	INCIDENCIA/PREVALENCIA
<b>Síndrome mano-pie</b>	Hinchazón dolorosa de una o más extremidades	0–3 años	Infarto de médula ósea secundario a vasooclusión	31,3/100 PYO en niños de 6 a 12 meses
<b>Crisis dolorosa</b>	Dolor agudo, más comúnmente en las extremidades, el tórax, el abdomen o la espalda	>6 meses, pero ocurre durante toda la vida	Vasooclusión, hipoxia y lesión por isquemia-reperusión	~40 episodios/100 PYO más allá del segundo año de vida
<b>Infecciones agudas</b>	Infecciones bacterianas graves, como septicemia, meningitis, osteomielitis y artritis séptica	Infancia	Compromiso inmunitario, que incluye asplenia funcional, vasooclusión en los tejidos de barrera e infarto óseo	10/100 PYO durante la primera infancia (sin profilaxis)
<b>Síndrome torácico agudo</b>	Inicio agudo de síntomas respiratorios con características similares a la neumonía	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia; ocurre a lo largo de la vida	Vasooclusión, embolia grasa de la médula ósea y microembolia de glóbulos agregados	24,5/100 PYO en niños pequeños; 8,8/100 PYO en adultos mayores
<b>Anemia aguda</b>	Una disminución en la hemoglobina de 2 g/dl o más desde los valores de estado estacionario	Más común en la infancia.	Secuestro (con mayor frecuencia en el bazo o el hígado), aplasia transitoria de glóbulos rojos secundaria a infección por parvovirus B19 y hemólisis posterior a la transfusión	~ 10/100 PYO en niños
<b>Priapismo</b>	Erección dolorosa y sostenida no deseada del pene durante más de 4 horas, a menudo recurrente o persistente	Aumento de la frecuencia desde la primera infancia	Secuestro	20–89% de prevalencia de por vida en niños y hombres
<b>Hiperesplenismo</b>	Agrandamiento del bazo con reducción persistente de la hemoglobina en estado estacionario y múltiples tipos de células sanguíneas	Más común en la infancia	Desconocido, pero comúnmente sigue a un episodio de secuestro esplénico	20% de prevalencia acumulada
<b>Lesión renal aguda</b>	Deterioro agudo de la función renal	Cualquier edad	Secuestro	8% de prevalencia en niños con síndrome torácico agudo

**PYO: persona-años de observación.**

*Fuente: (Onimoe G, Rotz S. Sickle cell disease: A primary care update. Vol. 87, Cleveland Clinic Journal of Medicine. Cleveland Journal of Medicine; 2020.*

Los programas de detección preconcepcional, prenatal y neonatal son importantes en la atención clínica y la gestión de la salud pública de la SCA. Los enfoques más comunes para el diagnóstico en los países de ingresos altos incluyen la electroforesis capilar o basada en gel, la cromatografía líquida de alta resolución y el enfoque isoelectrico.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 8 de 21</b>

Todos son sensibles para identificar a los individuos afectados, pero están limitados por su incapacidad para distinguir de forma fiable la HbSS de la HbS/β 0 -talasemia. Sin embargo, la mayoría de los programas de cribado neonatal implican la realización de pruebas durante la primera semana de vida, cuando la expresión de hemoglobina del adulto (y, por tanto, de HbS) aún es baja, lo que genera problemas de sensibilidad reducida. Esto ha impulsado el desarrollo de nuevos enfoques que incluyen la espectrometría de masas en tándem, diagnósticos de ADN (incluido Taqman PCR y análisis de secuencias de genes HBB específicamente amplificados) y análisis de secuenciación de próxima generación. Aunque estos métodos cada vez más sofisticados ahora están entrando en la práctica clínica en países de altos ingresos, pocos están disponibles para la mayoría de los pacientes en regiones de bajos ingresos. Durante muchos años, el pilar del diagnóstico en estas regiones ha sido la prueba falciforme del metabisulfito de sodio o sus variaciones comerciales; sin embargo, estas pruebas no pueden distinguir de manera confiable a los portadores de los pacientes afectados. (13-16).

### **Tratamiento y medidas de control**

Se requiere un abordaje multidisciplinario en estos niños en donde se vincule activamente al personal de salud y la familia haciendo énfasis en la educación a familiares para reconocer tempranamente las complicaciones y explicar los factores desencadenantes de éstas y de esta forma reducir la morbimortalidad. Es este sentido para estos pacientes es fundamental completar los esquemas de vacunación, la profilaxis antimicrobiana para prevenir infecciones, suplementación con ácido fólico y otros micronutrientes, hidratación adecuada, Evitar la exposición al frío y al calor extremo, tratamiento de las crisis agudas y la educación familiar. (18)

## **Fibrosis quística pulmonar**

### **Bases moleculares**

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad monogénica autosómica recesiva. En 1989 se descubrió el gen CFTR responsable de la enfermedad, el cual, es el gen regulador de la conductancia transmembrana, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 banda q31, codificando una proteína muy grande de 1480 aminoácidos. Cuando se secuenció el gen de los enfermos de fibrosis quística y se comparó con la secuencia del gen de individuos sanos, se encontró una mutación que afectaba a un triplete de bases ausente. La ausencia de este triplete, ocasiona una proteína defectuosa que carecía del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación recibe el nombre de F508 del, y se detectó en el 70% de las familias con FQ estudiadas (19).

La proteína codificada por el gen CFTR es la regula de la secreción de Cl<sup>-</sup> y reabsorción de Na<sup>+</sup> de los epitelios secretores de las células exocrinas en las vías respiratorias, glándulas sudoríparas, hígado, páncreas e intestino. También, interviene en el transporte epitelial de sal y fluidos, por lo tanto, una mutación del gen va a desencadenar una alteración en este proceso de transporte. La disfunción de la CFTR además regular el

	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 9 de 21</b>

funcionamiento del canal, también interviene en otros procesos, por lo tanto, las manifestaciones clínicas pueden ser causadas por la pérdida de CFTR en sí o por la ausencia de la conductancia de cloruro y bicarbonato. (20)

### **Complicaciones**

La disfunción del gen CFTR afecta principalmente a las células epiteliales, aunque existen evidencias de que las células inmunes ejercen también un papel importante, ya que la pérdida de su función conlleva a la producción y retención de un moco pegajoso y espeso, donde se pueden establecer y adaptar diversos patógenos bacterianos ocasionando infección crónica y, subsiguientemente, en la inflamación de las vías aéreas (21). Este efecto resulta seriamente perjudicial para los pulmones, conllevando a la pérdida gradual de la función pulmonar (22).

En los pulmones, la ausencia o disfunción de las proteínas CFTR da como resultado una alteración del transporte de agua y sal a través del epitelio de las vías respiratorias, lo que conduce a una eliminación mucociliar alterada, colonización progresiva con diferentes patógena, exacerbación de la inflamación y daño del tejido pulmonar. Entre la multitud de patógenos que colonizan los pulmones con FQ, la *Pseudomona aeruginosa* es el patógeno más común y potencialmente mortal, la persistencia de recuentos elevados y el cambio del morfotipo nomucoide a mucoide se relacionan con más exacerbaciones. De hecho, la colonización pulmonar crónica por *P. aeruginosa* se ha asociado con una enfermedad pulmonar más grave y una supervivencia reducida (23).

La mayoría de las complicaciones son causadas por obstrucción de la vía aérea debido a la deshidratación y espesamiento de las secreciones, resultante de una infección endobronquial, y una respuesta inflamatoria exagerada que conduce al desarrollo de bronquiectasias y enfermedad obstructiva y restrictiva progresivas. Los síntomas característicos de la FQ son; el incremento de la tos o de la producción de esputo, fiebre, pérdida de peso, disminución en la tolerancia al ejercicio y nuevos hallazgos clínicos, como taquipnea, nuevos ruidos en la auscultación y descenso en la saturación (24).

Además de las manifestaciones respiratorias también hay deterioro nutricional, que es esencial para el pronóstico de los individuos con FQ, ya que es un predictor de supervivencia y está directamente asociado a la función pulmonar y, en consecuencia, a la morbimortalidad de estos pacientes.

A los pacientes con FQ aún se les hace un diagnóstico tardío de la enfermedad y mueren a una edad más temprana a diferencia de los países desarrollados. El bajo ingreso salarial y el bajo nivel educativo del grupo familiar son factores que se encuentran en la mayoría de casos de FQ

### **Enfermedad de Gaucher**

#### **Bases moleculares**

La enfermedad de Gaucher es un trastorno genético autosómico recesivo poco común, el cual, es causado por mutaciones en el gen GBA 1 (25). Está ubicado en el

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 10 de 21</b>

cromosoma 1 (1q21), en la banda 1 de la región 2 del brazo largo del cromosoma 1, es decir, presenta una deficiencia de la enzima lisosomal  $\beta$ -glucocerebrosidasa, que conduce a una acumulación de sustrato, glucosilceramida, en los macrófagos (26).

Así mismo, en la incidencia se presenta de 1/40.000 a 1/60.000 nacimientos en la población general, pero puede llegar a 1/800 nacimientos en la población judía asquenazí. La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en personas con ancestros judíos asquenazíes y de 1/500 en la población general (27).

La enfermedad está causada, principalmente, por un déficit de la enzima  $\beta$ glucocerebrosidasa, lo que impide la degradación de la glucocerebrosidasa. La glucosilceramida es sintetizada a partir de la UDP-glucosa por la glucosilceramida sintetasa. Este proceso ocurre en el cerebro y en una gran variedad de tejidos y células. Con respecto a su catabolismo, la glucosilceramida es el penúltimo producto en la cadena de la degradación de los glucoesfingolípidos complejos. En general, la fuente fundamental productora de glucosilceramida son las membranas de los hematíes viejos (vida media de 100 a 120 días) y los leucocitos senescentes (vida media alrededor de 30 días) que deben ser degradados por la  $\beta$ -glucosidasa ácida presente en los lisosomas de los macrófagos existentes en los tejidos del sistema retículo endotelial. La función de la  $\beta$ -glucocerebrosidasa es la hidrólisis del enlace  $\beta$ -glucosil de la glucosilceramida en los lisosomas, y requiere de la acción coordinada de la saposina C y de lípidos cargados negativamente para lograr su máxima actividad. En los enfermos de Gaucher esta descomposición catalítica es insuficiente y ocasiona el almacenamiento de grandes cantidades de sustrato dentro de los lisosomas de los macrófagos. Estas células cargadas de lípidos se conocen con el nombre de "células de Gaucher" y tienen una apariencia característica. (28)

### **Complicaciones**

Las células de Gaucher aumentan mucho de tamaño, son longevas y posiblemente inmortales. Estos macrófagos tisulares aberrantes se acumulan progresivamente y en enormes cantidades en el hígado, el bazo, la médula ósea y otros órganos como el sistema nervioso central (SNC). Esta acumulación altera e inhibe el funcionamiento normal de estos órganos lo cual puede llevar a un daño irreparable. Estudios recientes sugieren que las células de Gaucher almacenadas pueden estimular una liberación elevada de citoquinas, tales como la interleuquina 6, 10 y el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral, los cuales a su vez pueden contribuir a la patogénesis de la enfermedad. El principal activador de la enzima, la saposina C, es codificada por el gen prosaposina (PSAP) que se localiza en el locus 10q21-22, afectaciones en este gen provocan alteraciones en la actividad de la GBA dando lugar a formas graves de la enfermedad. (28)

La actividad deficiente de la enzima  $\beta$ -glucocerebrosidasa conduce a la acumulación del lípido glucocerebrósido y otros glicolípidos en los lisosomas de varias células y tejidos del cuerpo, lo que provoca daños en el sistema nervioso central, además, esta acumulación de lípidos en el cerebro provoca daño celular y puede llevar a la muerte de las células nerviosas. Como resultado, los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 2 presentan síntomas neurológicos graves, incluyendo convulsiones, espasticidad, problemas respiratorios y trastornos de la alimentación. Así mismo, también se logró

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTÍNE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 11 de 21</b>

conocer que aparte de generar síntomas neurológicos, los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 2 también pueden presentar hepatoesplenomegalia, por lo cual, es importante conocer cómo se generan los mecanismos fisiopatológicos. (29)

### **Tratamiento y medidas de control**

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se sospecha a partir de la historia clínica y las analíticas de laboratorio, confirmándose tras evidenciarse un déficit de glucocerebrosidasa y realizándose estudios de mutaciones genéticas cuando el diagnóstico es dudoso. Antiguamente, el diagnóstico se solía realizar al ver las células de Gaucher en un aspirado de médula ósea. En la actualidad, el método diagnóstico idóneo de la EG es la medición de la actividad de la glucocerebrosidasa en leucocitos o fibroblastos de una biopsia cutánea. El análisis de la mutación confirma el diagnóstico y puede pronosticar el curso natural de la enfermedad. (25)

Entre las posibles opciones terapéuticas, la que mejores perspectivas ha mostrado y es por el momento, la mejor opción para estos pacientes que padecen esta patología es la terapia de reemplazo enzimático (TRE). (27)

El principio de la TRE es suministrar la GCasa que falta en las células, particularmente en las células de la gaucher. La primera TRE aprobada por la FDA fue la aglucerasa (1991) posteriormente fue aprobada la aminoglucerasa (1994) que es una forma modificada de la enzima  $\beta$ -glucosidasa ácida humana producida mediante tecnología de ADN recombinante utilizando un cultivo celular de mamífero procedente de ovario de hámster chino, con modificación en la manosa dirigida a macrófagos, con su aplicación cambió radicalmente el pronóstico de la enfermedad. Actualmente son más de 3.500 los pacientes que han recibido tratamiento con TRE, demostrando una alta eficacia en el control y evolución de la enfermedad. (27)

### **Síndrome de Marfan (EM).**

#### **Bases moleculares**

Es un trastorno hereditario autosómico dominante con una incidencia reportada en rango de 1 por cada 3000 individuos, se caracteriza por una afección en el tejido conectivo debido a una mutación en el gen FBN1 del cromosoma 15, encargado de la codificación de la glicoproteína fibrilina tipo 1, componente fundamental del colágeno presente en la matriz extracelular de arterias, pericondrio y las estructuras del ojo (30,31). Algunos autores sugieren que pueden existir fallas en la detención dada la variabilidad clínica, la estrecha relación entre la edad y la aparición de manifestaciones clínicas y la existencia de casos nuevos, producto de mutaciones (32).

Se han descrito alrededor de 200 mutaciones en el gen FBN1, de las cuales 20% son mutaciones sin sentido y 10% alteran el sitio de corte y empalme (33,34). Aproximadamente 70 mutaciones únicas son puntuales, sustituciones de sentido equivocado, lo cual se traduce en una variedad de fenotipos que van desde la ectopia lentis aislada (subluxación del cristalino), habitus marfanoide, aneurismas de la aorta ascendente, SM clásico, hasta formas neonatales e incluso letales (35, 36).

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 12 de 21</b>

### **Complicaciones**

Las mutaciones en pacientes con Síndrome de Marfan conducen a una disminución de la síntesis o secreción de fibrilina-1 por parte de las delulas del musculo liso (SMC) y otras células, o interrumpen la polimerización de la fibrilina-1 en microfibrillas, lo que potencialmente reduce las conexiones entre las microfibrillas en las fibras de elastina y la unidad contráctil de SMC (37,38).

En la mayoría de los pacientes con MFS, la enfermedad de la aorta torácica comienza como un agrandamiento asintomático que crece progresivamente con el tiempo para formar un aneurisma (un debilitamiento de la pared arterial que provoca un abultamiento o distensión). De hecho, el evento aórtico más frecuente asociado con MFS es la dilatación de la raíz aórtica, el segmento aórtico más cercano al corazón. Suele ser simétrica y limitada a la raíz, al menos al comienzo de la progresión de la enfermedad y tiene un valor de diagnóstico importante (39). Otras complicaciones como el prolapso de la válvula mitral (PVM), Dilatación de la arteria pulmonar, Insuficiencia cardíaca, Miocardiopatía son menos frecuentes.

### **Tratamiento y medidas de control**

Las opciones de tratamiento para el SM generalmente incluyen cirugía preventiva para corregir diversas anomalías cardiovasculares. La esperanza de vida de los pacientes con esta condición, basada principalmente en el pronóstico cardiovascular, aumentó de 45 años en 1972 a 72 años en 1995, en parte debido a la cirugía aórtica profiláctica.

Los agentes antihipertensivos han sido una terapia recomendada en el aneurisma de aorta de diversas etiologías basado en gran medida en una justificación hemodinámica. Esta justificación existe fuera del contexto de la hipertensión, rara en pacientes con MFS (40).

El uso de betabloqueadores, está destinado a evitar la aparición de la dilatación aórtica en todos los pacientes con Marfan, o detener su progresión cuando ya ha comenzado para reducir el riesgo de disección, Desde 1971, año en que se publicó el primer ensayo con betabloqueadores en pacientes con Marfan, se han realizado varios estudios en adultos y niños sobre la eficacia de este grupo de fármacos en pacientes con SM basándose en sus características básicas y la capacidad de disminuir la presión del pulso, la contractilidad miocárdica y mejoran las propiedades elásticas de la aorta, sobre todo con diámetros <40 mm (41).

En la actualidad, a pesar de las limitaciones de evidencias actuales y el pequeño o escaso impacto en la supervivencia, el tratamiento profiláctico con betabloqueadores está indicado de forma precoz tanto antes como después de la cirugía aórtica (98) sobre todo en aquellos individuos que cursan con disección de la raíz aórtica la cual es la causa de más del 90% de muertes en MFS, por tanto, su tratamiento es esencial (42, 43).

### **Progeria Hutchinson-Gilford** **Bases moleculares**

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 13 de 21</b>

Una condición genética rara y fatal caracterizada por una maduración rápida en los bebés se denomina síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS). El término se entiende básicamente como “envejecer prematuramente”, la causa selectiva de este síndrome suele ser una mutación en un gen llamado LMNA, teniendo una incidencia 1 de cada 4 a 8 millones de recién nacidos, siendo diagnosticado aproximadamente a la edad de 2,9 años, donde la esperanza de vida de los portadores es de aproximadamente 14,6 años (44, 45).

El síndrome de envejecimiento progeroide (HGPS) es una condición hereditaria esporádica autosómica dominante que es causada principalmente por mutaciones puntuales en el novo del gen LMNA en el codón 608 del exón 11 en el cromosoma 1. Este gen codifica tres proteínas de lámina nuclear: lámina A (LA), lámina C (LC) y lámina 10. Estas proteínas son importantes para la organización de la cromatina, la replicación del ADN, la forma nuclear y la transcripción. La mutación típica en HGPS implica la sustitución de nucleótidos de CT, lo que resulta en un sitio de empalme críptico que conduce a una proteína anormal llamada progerina. La progerina es una forma alterada de prelamina A que contiene una delección interna de 50 aminoácidos cerca del extremo C-terminal. La prelamina A se farnesila y luego se somete a escisión para convertirse en lamin A. En HGPS, la escisión final no ocurre, lo que resulta en la acumulación de progerina en la membrana nuclear interna y en la expansión hacia adentro de la envoltura nuclear. Esto da como resultado una serie de problemas celulares, incluyendo una función nuclear anormal, daño a la división celular, replicación del ADN y transcripción génica. (46)

### **Complicaciones**

El envejecimiento es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su prevalencia está aumentando progresivamente debido en gran parte al incremento de la esperanza de vida a nivel mundial. En este contexto, es fundamental establecer cuáles son los mecanismos por los que el envejecimiento promueve el desarrollo de ECV. La aterosclerosis y la insuficiencia cardíaca contribuyen de manera significativa a la morbimortalidad por ECV asociada a la edad. El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (HGPS) se caracteriza por un envejecimiento prematuro que cursa también con ECV acelerada. Se trata de un trastorno genético raro causado por la expresión de progerina, una forma mutada de la prelamina.

La arteriosclerosis que se desarrolla en los pacientes con HGPS tiene algunas diferencias importantes con la de población anciana normal, aunque en ambas se presentan calcificaciones, inflamación, y rotura de la placa. Los pacientes con HGPS no desarrollan hipercolesterolemia ni un aumento de proteína C reactiva en suero, habituales en la población normal con enfermedad cardiovascular. (47)

### **Tratamiento y medidas de control**

El principal factor de riesgo para la aterosclerosis es el envejecimiento, un parámetro que no podemos modificar. Esta situación se agrava en los pacientes con progeria,

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 14 de 21</b>

cuyas arterias presentan múltiples defectos, incluyendo la pérdida de las células de músculo liso y la formación de placas ateroscleróticas (48)

El enfoque principal en el manejo del síndrome de Hutchinson-Gilford se centra en el control de los síntomas y en la atención de las complicaciones médicas que puedan surgir. Esto puede incluir terapias de apoyo, fisioterapia, control de la presión arterial y la administración de medicamentos específicos para tratar las complicaciones cardiovasculares que pueden ocurrir en estos niños (49)

- **Metodología**

**Diseño:**

Se realizó una revisión narrativa, en diferentes bases de datos electrónicas, de artículos publicados en revistas indexadas entre los años 2013 a 2023.

**Procedimiento:**

Se realizó una búsqueda temática virtual que incluyó artículos completos, resúmenes originales, ensayos clínicos, reporte de casos y de revisión, tanto en inglés como en español sobre enfermedades huérfana raras, sus complicaciones más frecuentes, y como repercute en el crecimiento y desarrollo de los niños; publicados desde 2013 hasta la fecha. Se utilizaron las siguientes bases de datos: Sciencedirect, PubMed, scielo, Elsevier, Ovid.

**Criterios de inclusión:**

Artículos de revisión, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, artículos originales, reporte de casos publicados entre 2013 y 2023, en inglés y en español. Los artículos deben contener información relacionada con enfermedades huérfana raras en población infantil.

**Criterios de exclusión:**

Se excluyeron artículos científicos publicados antes del 2013, artículos no publicados en revistas indexadas, artículos cuyo estudio fueran patologías diferentes enfermedades huérfanas raras o artículos con población de estudio mayor de 18 años.

- **Consideraciones éticas y de propiedad intelectual**

Para este estudio se tendrán en cuenta las pautas nacionales e internacionales que en materia de investigación biomédica se tienen disponibles:

A nivel internacional en materia de investigación biomédica se fundamentó en los criterios del Código de Núremberg Declaración de Helsinki Informe Belmont Guías de

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
			<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
			<b>Página</b>	<b>Página 15 de 21</b>

la Buena Práctica Clínica Pautas de la CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas). A nivel nacional la reglamentación colombiana vigente es la Resolución 008430 de 1993 (en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud), según esta última norma esta investigación se clasifica sin riesgo, teniendo en cuenta el artículo 11, que establece que un estudio que emplea técnicas y método de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: Revisión de Historias Clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Considerando entonces la misma naturaleza de esta investigación, no se utiliza información que compromete la identidad individuos, y no hay intervención física, biológica, social ni psicológica solo se necesita información científica de resultados de investigaciones previas para realizar una revisión y documentar la temática de interés respetando los derechos de autor de los titulares de las investigaciones y artículos a utilizar.

- **Resultados (análisis y discusión)**

La anemia de células falciformes es la enfermedad huérfana rara de maor prevalencia a nivel mundial. En Colombia, se tienen disponibles pruebas para el diagnóstico de las hemoglobinopatías, a partir de técnicas como el isoelectroenfoque, DHPLC, electroforesis en gel de agarosa a pH alcalino, electroforesis capilar. A nivel molecular, se han registrado estudios principalmente con marcadores RFLP, para el análisis de los haplotipos clásicos. En Colombia, no se conocen estudios publicados sobre hemoglobinopatías y haplotipos clásicos basados en técnicas de secuenciación de ADN. El conocimiento de la distribución de los afectados y de los portadores (heterocigotos) mediante secuenciación de ADN, es primordial, con el fin de proporcionar servicios preventivos, tratamientos e información para el público, así como para una adecuada disposición de los recursos en salud. La educación, el asesoramiento genético tanto al paciente como a su familia, la intervención anticipada, así como las pruebas para detectar complicaciones en el desarrollo temprano de esta afección, permitirán mejorar significativamente los resultados y supervivencia del paciente. (15, 16, 17, 18)

En la fibrosis quística además de las manifestaciones respiratorias la FQ también ocasiona deterioro nutricional, que es esencial para el pronóstico de los individuos con FQ, ya que es un predictor de supervivencia y está directamente asociado a la función pulmonar y, en consecuencia, a la morbimortalidad de estos pacientes. La desnutrición contribuye a empeorar la situación clínica general, la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes. Debido a la asociación directa entre la malnutrición y el mayor deterioro de la función pulmonar, es fundamental que este grupo de pacientes reciba una asistencia nutricional adecuada desde el momento del diagnóstico y a lo largo de la vida, Las causas de malnutrición conjugan un desbalance energético producido por ingesta

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 16 de 21</b>

insuficiente de energía y proteínas, asociado al aumento de los requerimientos y al aumento de las pérdidas por malabsorción. (19, 22, 24)

La enfermedad de Gaucher a pesar de ser una enfermedad huérfana hoy en día cuenta con métodos precisos para el diagnóstico temprano de esta enfermedad, que permiten iniciar un tratamiento oportuno así mejorar las condiciones de salud, en la cual se destaca la terapia de reemplazo enzimático, por lo que , consiste en corregir el déficit de la enzima  $\beta$ glucocerebrosidasa, dándole así al cuerpo un suministro de la enzima carente, que permite mejorar los síntomas de esta enfermedad y a su vez permite disminuir las complicaciones neurológicas, óseas, hepáticas y pulmonares en los pacientes pediátricos, a pesar de no evitarlas. Teniendo en cuenta que estas alteraciones se generan porque hay una deficiencia en la enzima glucosilceramida y desafortunadamente esta patología solo se basa en la TRE como tratamiento de sostén ya que no existe una cura definitiva para esta patología. (26, 27,28)

En el Síndrome de Marfan el uso temprano de betabloqueadores incrementa la expectativa de vida conjuntamente con la cirugía vascular, incluso puede evitar el tratamiento quirúrgico, debido a su efecto directo en la pared aórtica al aumentar su distensibilidad, disminuir la rigidez y la velocidad de la onda del pulso. Sin embargo, otros estudios reportan que los betabloqueantes pueden ser valiosos para retrasar la progresión de la dilatación de la raíz aórtica, mientras que los criterios de valoración clínicos más difíciles, como la mortalidad y las complicaciones vasculares, pueden no verse significativamente alterados a menos que se instruya el tratamiento de por vida. Se necesitan más estudios futuros que informen los puntos finales clínicamente relevantes y los eventos adversos para evaluar el beneficio versus el daño del tratamiento con betabloqueantes. (37, 38, 39, 40, 41)

El síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford es un trastorno genético raro caracterizado por el envejecimiento prematuro. El envejecimiento es el principal factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) como la aterosclerosis, siendo estos los problemas más importantes de los pacientes con HGPS, y por los cuales acaban muriendo. Dado que el síndrome de Hutchinson-Gilford es una enfermedad genética, los medicamentos utilizados comúnmente para tratar la aterosclerosis en adultos no han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la aterosclerosis asociada con el síndrome de Hutchinson-Gilford en niños.

Muchos estudios resaltan este medicamento combinado (lonafarnib, pravastatina y zoledronato: triple drug trial) como mejoría para la densidad ósea pero no en los parámetros cardiovasculares. Pero en el caso del TUDCA, estos hallazgos abren una nueva vía de investigación en progeria y sugieren la posibilidad de utilizarlo para tratar la enfermedad vascular en los pacientes afectados de progeria con el fin de aumentar su esperanza de vida. (47, 48, 49)

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTÍNE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 17 de 21</b>

## • Conclusiones y Recomendaciones

Las enfermedades huérfanas raras, las ultra huérfanas y olvidadas comprenden varios desordenes genéticos con varias manifestaciones clínicas y comprometen la salud y estado físico y psicomotor de los individuos que las padecen, principalmente niños.

Son de baja prevalencia, pero la mortalidad asociada a estas enfermedades es muy alta. A partir de esta realidad, se han identificado un aproximado de entre 6000 y 8000 enfermedades huérfanas alrededor del mundo. Tan solo en Colombia se registraron 2198 patologías incluidas en el Listado Nacional de enfermedades Huérfanas.

Este tipo de enfermedades son incurables, y su tratamiento es paliativo, lo que debe entenderse como asistencial y encaminado a la búsqueda de una mejor vida tanto para los pacientes como para sus familias mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Por ello, es importante que el paciente no encuentre barreras de acceso a los servicios de salud, porque cada pausa en la atención a su enfermedad agrava su condición, y acentúa la brecha entre los pacientes con esta patología y aquellas que no la tienen.

## • Bibliografía

1. Araque FY, Beltrán E, Mozo AL, Julio JC. Enfermedades huérfanas, el estado colombiano y las instituciones privadas de salud. Jurídicas [Internet]. 3 de agosto de 2022 [citado 27 de mayo de 2023];18(1):477–496. <https://doi.org/10.17981/juridcuc.18.1.2022.19>
2. Carvajal L. Enfermedades raras. Revista Mexicana de PEDIATRÍA, 82(6), 207–210. <https://www.medigrafix.com/cgi-bin/new/resumen>. (2015).
3. Viteri, J., Morales, A., Jácome, M., vaca, G., Tubón, I., Rodríguez, v., Morales, M. F. y vinuesa, D. (2020). Enfermedades Huérfanas Orphaned Diseases. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 39(5), 627–636. [https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft\\_5\\_2020/18\\_enfermedades.pdf](https://www.revistaavft.com/images/revistas/2020/avft_5_2020/18_enfermedades.pdf)
4. Ministerio de Salud, Republica de Colombia. 27 de Noviembre de 2018. Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se dictan otras disposiciones. [Resolución 5265]. Diario Oficial No. 50791. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
5. Belousova O., Groen A., & Ouendag A. (2020). Opportunities and barriers for innovation and entrepreneurship in orphan drug development. Technological Forecasting and Social Change, 161, 120333. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040162520311598>
6. Pareja, Marta Luz. (2018). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia. 2018. Revista CES Derecho, 8(2), 231-241. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2145-77192017000200003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2145-77192017000200003)
7. Pareja, M. L. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. Revista CES Derecho. (8) 2, julio - diciembre de 2017, 231-241. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2145-77192017000200003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2145-77192017000200003)
8. Useche L. Una mirada imageneológica, fisiopatológica y actualizada de las enfermedades huérfanas, desde la perspectiva real del departamento del Tolima. Scientific & Education Medical Journal / Vol. 2, 206-225.

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NUÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTÍNE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 18 de 21</b>

<file:///C:/Users/liora/Downloads/37-Texto%20del%20art%C3%ADculo-110-1-10-20210604.pdf>

9. Saah E, Fadaei P, Gurkan UA, Sheehan V. Sickle Cell Disease Pathophysiology and Related Molecular and Biophysical Biomarkers [Internet]. Vol. 36, Hematology/Oncology Clinics of North America. Hematol Oncol Clin North Am; 2022 [cited 2023 Apr 9]. p. 1077–95. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2022.06.005>
10. Muzazu SG, Chirwa M, Khatanga-Chihana S, Munyinda M, Simuyandi M. Sickle Cell Disease in Early Infancy: A Case Report. Pediatric Health Med Ther [Internet]. 2022 Dec [cited 2023 Apr 9]; Volume 13:377–83. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S388147>
11. Houwing ME, de Pagter PJ, van Beers EJ, Biemond BJ, Rettenbacher E, Rijnveld AW, et al. Sickle cell disease: Clinical presentation and management of a global health challenge [Internet]. Vol. 37, Blood Reviews. Blood Rev; 2019 [cited 2023 Apr 9]. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.05.004>
12. Piccin A, Murphy C, Eakins E, Rondinelli MB, Daves M, Vecchiato C, et al. Insight into the complex pathophysiology of sickle cell anaemia and possible treatment [Internet]. Vol. 102, European Journal of Haematology. Eur J Haematol; 2019 [cited 2023 Apr 9]. p. 319–30. <https://doi.org/10.1111/ejh.13212>
13. Brandow AM, Liem RI. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease [Internet]. Vol. 15, Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central; 2022 [cited 2023 Apr 9]. p. 20. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01237-z>
14. Williams TN, Thein SL. Sickle cell anemia and its phenotypes [Internet]. Vol. 19, Annual Review of Genomics and Human Genetics. Europe PMC Funders; 2018 [cited 2023 Apr 9]. p. 113–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-083117-021320>
15. Congreso de Colombia. Ley 1980 " Por Medio De La Cual Se Crea El Programa De Tamizaje Neonatal En Colombia. 2019 p. 1–7. <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY1980DEL26DEJULIODE2019.pdf>
16. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, Gaston MH, Ohene-Frempong K, Krishnamurti L, et al. Sickle cell disease . Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2018.10>
17. (Onimoe G, Rotz S. Sickle cell disease: A primary care update. Vol. 87, Cleveland Clinic Journal of Medicine. Cleveland Clinic Journal of Medicine; 2020 [cited 2023 Apr 15]. p. 19–27. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.18051>)
18. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica. Enfermedad de celulas falciforme. Guía de práctica clínica. Abril 2019. CeGe, editor. 2019. 47–176 p. <https://www.sehop.org/wp-content/uploads/2019/03/Gu%C3%ADa-SEHOP-Falciforme-2019.pdf>
19. Paranjapye A, Ruffin M, Harris A, Corvol H. Genetic variation in CFTR and modifier loci may modulate cystic fibrosis disease severity. Journal of Cystic Fibrosis. 2020;19(1):S10-S14. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.11.001>
20. Aquino R, Protzel A, Rivera J, Abarca H, Dueñas M, Nestarez C, Purizaga N, Diringer B. Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017;34(1): 62–69. <https://doi.org/10.1784/rpmesp.2017.341.2767>
21. Guerra M, Rabasco A, González M. Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. Ars Pharmaceutica. 2020;61(2):81-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.11358>

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTINUE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>		<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
			<b>Versión</b>	<b>3</b>
	<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>	<b>Página</b>	<b>Página 19 de 21</b>

22. Vargas S, Lezana J, Cerna J, et al. Fibrosis quística: patogenia bacteriana y moduladora del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística). Boletín Médico Hospital Infantil México. 2022;79(4):215-221. DOI: <https://doi.org/10.24875/bmhim.21000128>
23. Ruffin M, Mercier J, Calmel C, et al. Update on SLC6A14 in lung and gastrointestinal physiology and physiopathology: focus on cystic fibrosis. Cellular and Molecular Life Sciences. 2020; 77:3311–3323. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03487-x>
24. Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, Buendía J, Camargo B, Alchundia J, et al. Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Archivos Argentinos de Pediatría. 2019;117(5): e466-e472. DOI: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.e466>
25. Neal, W; Ozlem, G; kishnani, S; Longo, P; Andrew, B ; Burrow. The diagnosis and management of Gaucher disease in pediatric patients: Where do we go from here?. Molecular Genetics and Metabolism. 2022;136(1): 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.03.001>
26. Rivera, A, Alvarez, M. Enfermedad de Gaucher. Revista colombiana de cardiología. 2022;32(2). <https://doi.org/10.24875/RCCAR.M21000039>
27. Gonzalez, M, Aguilar, M, Ferre, J, Garcia, P. Enfermedad de Gaucher y su manejo clínico en el paciente pediátrico. REV CLÍN MED FAM. 2010;3(2): 114-120. <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-695x2010000200011>
28. Acanda, A. "Aspectos bioquímicos, genéticos y comorbilidades de la enfermedad de Gaucher, diagnóstico molecular en Cuba." Rev Cubana Genet Comunit 6.1 (2012): 8-19.
29. Carbajal-Rodríguez L, Gómez González MF, Rodríguez-Herrera R, Zarco-Román J, Mora-Tiscareño MA. Terapia de reemplazo enzimático en una paciente con enfermedad de Gaucher tipo III. Acta Pediatr Mex 2012;33(1):9-19. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2012/apm121c.pdf>
30. Milewicz, DM, Braverman, AC, De Backer, J. et al. Síndrome de Marfan. Nat Rev Dis Primers 7 , 64 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>
31. Schnause AC, Komlosi K, Herr B, Neesen J, Dremsek P, Schwarz T, Tzschach A, Jägler S, Lausch E, Fischer J, Gläser B. Marfan Syndrome Caused by Disruption of the FBN1 Gene due to A Reciprocal Chromosome Translocation. Genes (Basel). 2021 Nov 21;12(11):1836. <http://doi.org/10.3390/genes12111836> .
32. Lipscomb, Karen J., Jill Clayton-Smith, and Rodney Harris. "Evolving phenotype of Marfan's syndrome." Archives of disease in childhood 76.1 (1997): 41-46
33. Pereira L, D'Alessio M, Ramirez F, Lynch JR, Sykes B, Pangilinan T, Bonadio J. Genomic organization of the sequence coding for fibrillin, the defective gene product in Marfan syndrome. Hum Mol Genet. 1993 Jul;2(7):961-8. <http://doi.org/10.1093/hmg/2.7.961>
34. McKusick, Victor A. "The defect in Marfan syndrome." Nature 352.6333 (1991): 279-281.
35. Buki, Gergely, et al. "Correlation between large FBN1 deletions and severe cardiovascular phenotype in Marfan syndrome: Analysis of two novel cases and analytical review of the literature." Molecular Genetics & Genomic Medicine (2023): e2166.
36. Snead, Martin, and HAMDAD MALIK. "Use of vitreous phenotype as a key clinical marker to identify Ocular-only Stickler syndrome in a family with Marfan syndrome." (2023).
37. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY & Pyeritz RE Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. N. Engl. J. Med 323, 152–159 (1990). [PubMed: 2194127]

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTINÚE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 20 de 21</b>

38. Cavinato, Cristina, et al. "Progressive microstructural deterioration dictates evolving biomechanical dysfunction in the Marfan aorta." *Frontiers in cardiovascular medicine* 8 (2021): 1904.
39. Teixido-Tura G et al. Losartan Versus Atenolol for Prevention of Aortic Dilatation in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 72, 1613–1618, doi:S0735–1097(18)35818–2 [pii];10.1016/j.jacc.2018.07.052 [doi] (2018). [PubMed: 30261963]
40. AMADOR, Laydamí Rodríguez, et al. Síndrome de Marfan. Presentación de un caso. *Medisur*, 2022, vol. 20, no 4.
41. V. Cañadas, I. Villacosta, I. Bruna, V. Fuster. Marfan syndrome. Part 2: treatment and management of patients. *Nature Reviews*, 7 (2010), pp. 266-276
42. Lacro RV, Dietz HC, Sleeper LA, Yetman AT, Bradle TJ, Colan SD, et al. Atenolol versus losartan in children and young adults with Marfan's syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(22):2061-71
43. Lebreiro A, et al. Utilidad del diagnóstico molecular en una familia con síndrome de Marfan y un fenotipo vascular atípico. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):151-154
44. Sharma, V y Shukla, R. Progeria: A Rare Genetic Syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2020, vol. 35, p. 3-7..
45. Pachajoa H, et al. Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford: caracterización clínica y molecular. *La aplicación de la genética clínica*, 2020, p. 159-164.
46. Ashelah Lamis, Shiza W. Siddiqui, Tejaswini Ashok, Nassar Patni, MahejaBeen Fatima, Asiff Nathi Aneef. (2022). Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A Literature Review. *Cureus*, 14(8), 11.
47. Vidal A. Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford: un trastorno de envejecimiento prematuro. 2021
48. Hamczyk R, Nevado M. Vascular smooth muscle cell aging: Insights from Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 2023, vol. 35, no 1, p. 42-51.
49. Del campo L, et al. Mecanismos de envejecimiento vascular: ¿ Qué podemos aprender del síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford?. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 2018, vol. 30, no 3, p. 120-132

### **3. Aporte del PAT Colectivo al DHS (Desarrollo Humano Sostenible)**

Como una actividad ligada al proceso de formación de estudiantes de educación superior la investigación científica en educación desde el PAT colectivo ha permitido y fomentado enfoques pedagógicos efectivos y estrategias de mejora de enseñanza que fomentan el aprendizaje de los estudiantes. Esto incluye la promoción de metodologías centradas en el estudiante, el uso de tecnologías educativa y el fomento de la participación activa de los alumnos en su proceso de aprendizaje.

La investigación científica ha permitido identificar y estudiar enfoques efectivos para promover el desarrollo humano sostenible. Mediante la investigación de formación desde la actividad de PAT se utilizan estrategias de enseñanza y aprendizaje que fomentan la lectura crítica científica aplicada a la clínica y la comprensión de diversas situaciones que afectan la salud física y emocional de los humanos.

La investigación científica en salud desde el PAT ha permitido que los participantes conozcan y comprendan los factores de riesgo, las bases fisiopatológicas y moleculares, los mecanismos de transmisión y las formas de prevención y tratamiento de diversas

 <p>CORPORACIÓN UNIVERSITARIA <b>RAFAEL NÚÑEZ</b> PARA QUE TU DESARROLLO CONTIÑE SU MARCHA</p>	<b>FORMATO REGISTRO DOCUMENTO CONSOLIDADO PAT COLECTIVO</b>	<b>Código</b>	<b>FT-IV-015</b>
		<b>Versión</b>	<b>3</b>
		<b>Fecha</b>	<b>30/09/2022</b>
		<b>Página</b>	<b>Página 21 de 21</b>

enfermedades y conocer políticas de salud pública y programas de prevención eficaces orientados en la atención integral en salud.

#### **4. Aportes puntuales del PAT Colectivo al plan de estudios del programa académico**

Desarrollo de competencias investigativas, así como de destrezas y habilidades en Oralidad en los estudiantes

Apropiación del conocimiento

Producción y formulación escritural

Transferencia del conocimiento.

Fortalecimiento de investigación formativa

#### **5. Impacto del PAT Colectivo en la producción del Programa. De acuerdo con la apreciación del Colectivo Docente,**

Fortalecimiento del conocimiento científico, crítico e investigativo. Formación del recurso humano (estudiantes de 7mo semestre) en metodología de la investigación.

Se resalta que desde la actividad de PAT colectivo se desarrollaran documentos escritos que se constituyen en un importante insumo para Investigación estricta.

Lista de estudiantes participantes en el desarrollo del PAT Colectivo VII semestre.

BARROS DOMÍNGUEZ MARÍA FERNANDA  
 CARDONA FACETTE JAIME  
 CIRO TORO JAIDER MATEO  
 DIAZ HERNÁNDEZ LEWIS FABIAN  
 GARCÍA HERNÁNDEZ EVA SANDRITH  
 LUNA MEDRANO JUAN PABLO  
 MARTINEZ RUIZ MARÍA JOSE  
 RUIZ SALAS SERGIO ANDRÉS  
 ALVAREZ CASTRO MARIA CAROLINA  
 DIAZ BURGOS STEFANY DEL CARMEN  
 EPIAYU MEJIA CARLOS ALBERTO  
 HERNANDEZ ESTRADA MARIA JOSE  
 INSIGNARES BUSTOS ALBERTO ENRIQUE  
 YATE BENITEZ JOSE ALEJANDRO  
 AGAMEZ TAMARA VERONICA ANDREA  
 AYOLA BLOOM MAYERLIS  
 CARVAJAL PAVA MOISES RUBEN  
 JOSE ALEX GONZALEZ ALMANZA  
 ANIBAL DAVID HERRERA VILLALBA  
 ANGEL ANDRES HERRERA GÓMEZ  
 PAULA VANESSA MARTINEZ GONZALEZ  
 JESUS EDUARDO MENESES SARABIA  
 JONHATAN MONTALVO VERGARA  
 DANIELA SHADAI PERNETT JIMENEZ  
 JUAN DANIEL PERTUZ DURAN

ANDRÉS ORTEGA FARRAYANS  
 JULIÁN TABARES SILVA  
 JUAN CÁRCAMO RIVERA  
 GIANNY LEIVA SALAZAR  
 EMILY VELÁZQUEZ CORREA  
 KAROLINE PINEDA TERRIS  
 VANESSA ROJAS RESTREPO  
 ELAINE MORA DE ÁVILA  
 KEYLIS VANESSA GONZÁLEZ BARRETO  
 YEIMIS PAOLA AMARIS MENDEZ  
 MARIA JOSE DIAZ PINTO  
 VALENTINA GARCIA SOLANO  
 ANGEL JOSE GUERRA ALVAREZ  
 DAYANA MARIA MARTINEZ PEREZ  
 DIEGO ARMANDO PATRON MENDEZ  
 MANUEL DAVID MARTINEZ BARRIOS  
 ANDRES FELIPE PINTO FONSECA  
 ALCALÁ OLMOS HANNA  
 ARIZA SIERRA YARLINIS  
 CAMPO ALMAZO ELIZABETH  
 ELJADUE BETANCOURT NAIMA  
 GUEVARA RIVERA EMILY  
 MORALES ALBA ANDRES  
 PATERNINA VERGARA YULIETH PAOLA  
 REALES ALVEAR MARIA JOSÉ