

en-LISOS

Nº 1 / Enero 2022



SARS-CoV-2 y EG en España
SARS-CoV-2 y EDL en Argentina
SARS-CoV-2 y EDL en México

Resumen de la publicación del impacto del SARS-CoV-2 en un centro de UK
Visión del epidemiólogo y futuro de la pandemia
La visión de los pacientes

NOTA EDITORIAL

Iniciamos este proyecto editorial con la idea de llegar a los lectores en la lengua que mejor conocemos, el castellano.

La expansión de la investigación, conocimiento y avances en el área de las enfermedades de depósito lisosomal, está siendo explosiva en los últimos años. Se están produciendo constantemente, nuevos descubrimientos en la fisiopatología de este grupo de entidades que comparten una misma vía metabólica y cuya disfunción provoca efectos devastadores en la mayoría de ellas.

La sospecha de alguna de las diversas enfermedades de depósito lisosomal y realizar un diagnóstico preciso y precoz, es clave para proporcionar la atención y tratamiento dirigido, en aquellas que disponen de ello. Y el primer paso es conocerlas y “pensar en ellas”.

Pretendemos difundir el conocimiento y que a través de este medio podamos compartir no solamente los avances que se vienen presentando en distintos foros y publicaciones, sino intercambiar entre los gru-

pos de investigación las actividades que se están desarrollando. Inspirar a crecer y trabajar con una herramienta que nos facilite a todos la comunicación y el espacio para unirnos, y participar del placer de crear vínculos e inspirar líneas directas que faciliten el trabajo diario. Nos parece enriquecedor que desde los diferentes países, entre los que compartimos la misma lengua y los mismos problemas que nos van sucediendo, podamos expresar los puntos de vista y las posibilidades de avanzar para prestar una mejor atención a pacientes especialmente vulnerables.

Queremos ofrecer esta nueva plataforma para exponer y expandir nuestras habilidades, avances, noticias e inquietudes en el área de las enfermedades lisosomales.

en-LISOS quiere agradecer al consejo editorial y a todos los colaboradores que han manifestado su entusiasmo para apoyar este proyecto e invitar a participar a todos aquellos interesados en tener un lugar en sus páginas e inspirar nuevos escenarios a cubrir para fortalecer el proyecto.

Por el momento, nos conformamos con dedicar una sección al “Foro de pacientes” con testimonios e impresiones de los mismos y si se produce un crecimiento en esta área dedicaremos una versión espe-

cífica de información para pacientes utilizando lenguaje sencillo y popular.

¡Y aquí empieza esta andanza...Bienvenidos!

Pilar Giraldo, Mercedes Roca.
Editoras



IMPACTO DE LA PANDEMIA DE CORONAVIRUS EN EL ACCESO A LA SALUD DE PACIENTES CON ENFERMEDADES LISOSOMALES EN ARGENTINA

Kisinovsky Isaac, Reisin Ricardo, Marchesoni Cinthia, Gil Laura, Casas Dardo, Fernandez Vanesa, Quieto Pedro, Saccheri Cristina, López Feraud Soledad, Caceres Guillermo, Rebolo Andrea, Bueno Denis, Ripeau Diego, Campuzzano Miguel, Rozenfeld Paula

AADELFA (Asociación Argentina de Estudios y Difusión de las Enfermedades Lisosomales)

Paula Rozenfeld. Investigadora Independiente CONICET
DIEL-IIFP (Fac de Cs Exactas-UNLP-CONICET
Bv 120 N°1489 - (1900) La Plata, Argentina
paularozefeld@gmail.com

Resumen

La pandemia de SARS-CoV-2 ha modificado la atención sanitaria y el acceso al sistema de salud de los pacientes. El objetivo de nuestro estudio es evaluar el impacto de la pandemia de SARS-CoV-2 en la evaluación, seguimiento y tratamiento de los pacientes argentinos con enfermedades lisosomales de Fabry y Gaucher. Hemos observado que nuestros pacientes infectados con SARS-CoV-2 tenían una COVID-19 de grado leve/moderada. Hemos observado una pequeña reducción en el número de infusiones de terapia de sustitución enzimática, gracias a la solidez y fortaleza de nuestro programa de terapia de infusión domiciliar en Argentina. Este programa podría asistir continuamente a los pacientes que viven tanto en las ciudades como en los lugares rurales de la gran extensión de nuestro país. Las consultas médicas pasaron a ser virtuales. Por otro lado, se redujo el número de estudios de seguimiento que requieren visitas a centros especializados. Cabe destacar el aumento de la demanda de asistencia de salud mental por parte de los pacientes. En conclusión, la pandemia de COVID-19 ha cambiado el seguimiento de los pacientes con enfermedades lisosomales. La instauración de programas de infusión a domicilio es importante para mantener la adherencia al tratamiento.

IMPACT OF THE CORONAVIRUS PANDEMIC ON ACCESS TO HEALTH CARE FOR PATIENTS WITH LYSOSOMAL DISEASES IN ARGENTINA.

Abstract

SARS-CoV-2 pandemic has changed health attention and access to health system to our patients. The objective of our study is to evaluate the impact of SARS-CoV-2 pandemic in evaluation, follow-up and treatment of Argentine patients with Fabry and Gaucher lysosomal diseases. We have observed our patients infected with SARS-CoV-2 had mild/moderate COVID-19. We have observed a low reduction in number of infusions of enzyme replacement therapy, thanks to the sturdiness and strength of our home infusion therapy programme in Argentina.

This programme could continuously assist patients both living in cities and rural places in the vast extension of our country. Medical consultations were changed to virtual ones. On the other side, it was a reduction on the number of follow up studies requiring visits to specialized centres. It is of note the increase in requirement from patients of mental health assistance. In conclusion, COVID-19 pandemic has changed follow up of patients with lysosomal diseases. Instaurating of home infusion programmes is of importance in order to sustain treatment adherence.

Introducción

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 definitivamente ha cambiado la forma de atención de nuestros pacientes. La recomendación de aislamiento domiciliario, las restricciones en la circulación y en especial, el desplazamiento de recursos tanto físicos como humanos para focalizarse en los pacientes con COVID-19 en los distintos centros médicos, han provocado una notable disminución en el seguimiento de las enfermedades crónicas y en el diagnóstico y tratamiento de múltiples patologías.

Objetivo

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto que la pandemia debida al SARS-CoV-2 ha generado en la evaluación, control y tratamiento de pacientes con enfermedad de Fabry (EF) y Gaucher (EG) en la Argentina

Materiales y métodos

Se evaluó en forma retrospectiva a pacientes con EF y EG Tipo 1 en tratamiento con reemplazo enzimático (TRE) domiciliario y en plan de seguimiento clínico durante la pandemia de COVID-19 en Argentina. El período evaluado es el comprendido entre Marzo de 2020 hasta Agosto de 2021 y se comparó con el mismo grupo de pacientes en el período pre pandémico (Marzo 2018 a Agosto 2019). Se utilizaron los registros de infusiones y estudios realizados según el programa de infusión domiciliar recolectados por

AADELFA. Cada infusión es monitoreada por el médico tratante y la enfermera especializada.

Se analizaron las siguientes variables: datos demográficos, presencia de enfermedad COVID-19 y evolución de la misma, adhesión al tratamiento, causas de infusiones no realizadas y adherencia a módulos de estudios para control

de ambas enfermedades. Además se registró la infección por SARS-CoV-2 en personal de salud tratante y la evolución de la misma.

Resultados

Tratamiento de reemplazo enzimático - Programa de infusión domiciliar

Nuestro país ha sido y es pionero en la instauración de un exitoso programa de TRE para pacientes con enfermedades lisosomales (Kisinovsky et al. 2013). La gran mayoría de pacientes (97%) con EF y EG reciben su TRE en sus domicilios cada 14 días. El surgimiento de la pandemia de COVID-19 y las restricciones a la movilidad en nuestro país con su territorio tan extenso, han requerido re diagramar este programa, para reducir al mínimo las pérdidas de las infusiones periódicas.

Medidas de prevención para infusión domiciliar

Se generaron medidas especiales con el personal de enfermería, a modo de prevención de infección/transmisión/propagación del SARS-CoV-2, para reforzar el cuidado durante el programa de infusión domiciliar. Las medidas incluyeron:

Previo a asistir al domicilio:

Mediante llamado telefónico consultar si el paciente presenta síntomas respiratorios (fiebre, tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria). En caso afirmativo se comunica al médico tratante y al coordinador del programa y se siguen sus recomendaciones

Suspender la visita del personal de enfermería si tuvo contacto con paciente positivo o sospe-

choso de COVID-19 sin protección, o si presentó síntomas compatibles con COVID-19.

Al asistir al domicilio:

- Evitar saludarse dándose la mano, besos ni abrazos
- Dispensar alcohol al calzado
- Realizar higiene de manos y colocarse guantes
- Limpiar la superficie donde se colocan los elementos para realizar la infusión, el termómetro y tensiómetro con alcohol antes y luego de su uso.
- Utilizar elementos de protección personal durante toda la infusión incluyendo: camisolín descartable, barbijo, cofia, y anteojos de seguridad, que luego se descartarán en una bolsa al retirarse del domicilio. El personal de enfermería se acerca al paciente sólo para las intervenciones puntuales y para el control de goteo de la medicación.

El paciente puede estar acompañado sólo por un familiar respetando la distancia obligatoria de 1,5m y con barbijo.

El personal de enfermería debe evitar compartir vasos, mate, toallas del domicilio.

Adherencia al tratamiento de infusión domiciliaria en pacientes Fabry.

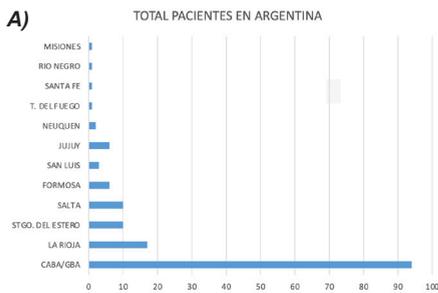
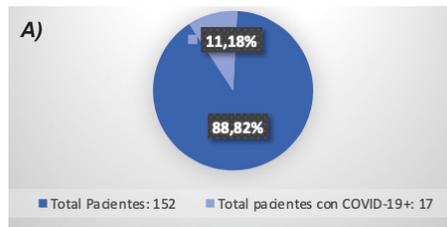


Figura 1: Programa de infusión domiciliaria con Agalsidasa alfa en Argentina. A: número de pacientes por provincia. B: mapa de Argentina donde se muestra el número de pacientes por provincia.

Están en tratamiento con agalsidasa alfa ciento cincuenta y dos (152) pacientes con EF, de 12/24 jurisdicciones de Argentina seguidos por profesionales de AADELFA (Figura 1).

La adherencia al tratamiento medido por el número de infusiones realizadas en el período de pandemia de la COVID-19 comprendido entre 1 de marzo de 2020 y 31 agosto 2021 fue del 83%. Comparando este valor con la adherencia en igual período pre pandemia: 1 marzo 2018 - 31 agosto 2019 que fue 84.3% no se hallaron diferencias significativas.

Diecisiete pacientes con una edad media 38 años (rango 20-56 años), 14 mujeres y 3 hombres, contrajeron la infección con SARS-CoV-2, lo cual representa un 11,18% de la población total de pacientes en seguimiento por nuestro equipo (Figura 2). Solamente una paciente requirió internación, y posteriormente falleció. Se trataba de una mujer



B)

Paciente	FECHA COVID-19	SEXO	EDAD	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AISLAMIENTO DOMICILIARIO	INTERNACIÓN	FALLECIMIENTO
1	1/9/20	Femenino	28	Clínico	SI	NO	NO
2	1/10/20	Femenino	48	Test rápido	SI	NO	NO
3	1/10/20	Femenino	47	Clínico	SI	NO	NO
4	1/10/20	Femenino	35	PCR+	SI	NO	NO
5	13/1/21	Femenino	54	Clínico	SI	NO	NO
6	10/2/21	Femenino	35	Test rápido	SI	NO	NO
7	1/3/21	Femenino	36	Clínico	SI	NO	NO
8	25/3/21	Femenino	36	Clínico	SI	NO	NO
9	1/4/21	Masculino	34	Clínico	SI	NO	NO
10	1/4/21	Masculino	30	Clínico	SI	NO	NO
11	4/6/21	Masculino	20	Test rápido	SI	NO	NO
12	4/6/21	Femenino	42	Test rápido	SI	NO	NO
13	15/6/21	Femenino	56	Test rápido	SI	NO	NO
14	21/7/21	Femenino	48	PCR		SI	SI
15	1/8/21	Femenino	32	PCR+	SI	NO	NO
16	10/8/21	Femenino	38	Clínico	SI	NO	NO
17	24/8/21	Femenino	29	PCR	SI	NO	NO

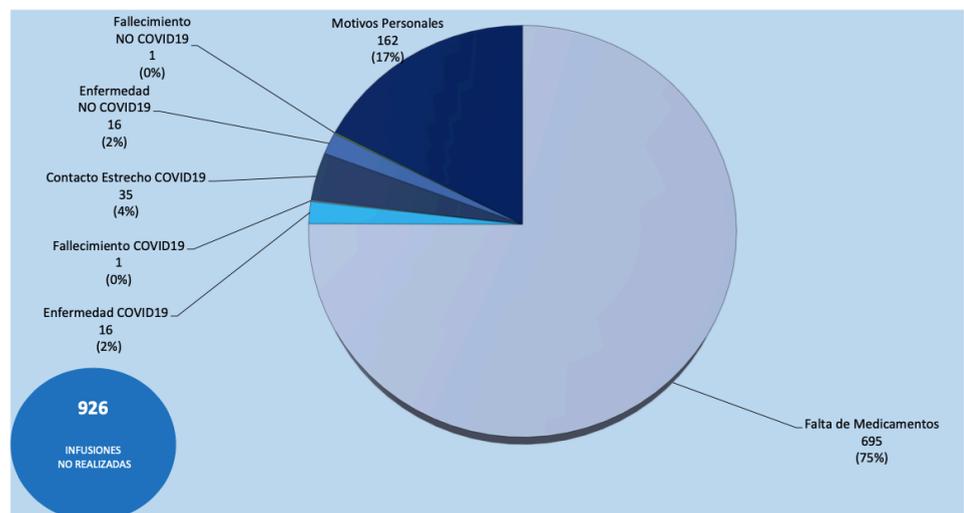


Figura 3: Motivos de infusiones no realizadas.

de 48 años de edad con antecedentes de diabetes, con trasplante de páncreas y riñón, y en plan de diálisis crónica. Los restantes 16 pacientes desarrollaron una forma leve de la infección por COVID-19, sin complicaciones cardíacas, renales ni ACV.

En el período de pandemia no se han podido realizar 926 infusiones con agalsidasa alfa. Se analizaron las causas por las cuales dichas infusiones tuvieron que ser suspendidas. En la mayoría de esas infusiones no realizadas (75%) se debió a falta de acceso a la medicación (no provisión de medicamento por parte de su seguro médico, seguida en un 17% de casos por motivos personales (Figura 3).

Estas infusiones fueron realizadas por 33 enfermeros/as, 9 de los cuales (27,27%), contrajeron la infección con SARS-CoV-2, y 4/9 requirieron internación hospitalaria.

Estos pacientes son atendidos por 37 médicos de diferentes especialidades de los cuales 5 se enfermaron de COVID-19 (13,51%), y solo 1 requirió internación.

Figura 2: Programa de infusión domiciliaria con Agalsidasa alfa en Argentina. A: número de pacientes en infusión domiciliaria que enfermaron de la COVID19. B: Datos demográficos de pacientes que enfermaron con COVID19, método de diagnóstico de infección y evolución.

Evaluación clínica general de pacientes con EF

Los pacientes con EF se realizan estudios de control ("Módulo Estudio Fabry") con una periodicidad semestral o anual, dependiendo de su afectación clínica y del estado general del mismo. Los estudios que se incluyen en este "Módulo Estudio Fabry" comprenden una evaluación multidisciplinaria que se detalla en la Figura 4.

La cantidad de módulos de estudios realizados en la etapa de pandemia fue de 1.087, mientras que previo a esta situación fue de 2.117, reflejando que un 48,65% de los módulos no pudieron ser realizados. Esto se debió principalmente a la situación sanitaria existente en el país debido a la pandemia COVID 19 ya que los/as pacientes no podían trasladarse a los centros de estudios, porque los mismos, en diferentes provincias, se encuentran a grandes distancias de sus domicilios. Además muchos pacientes en la pandemia tenían temor de hacerse estudios por la posibilidad de contagiarse al salir de sus domicilios y dirigirse a los distintos centros de estudios.

Seguimiento médico asistencial a pacientes con EF. Consultas médico/a cabecera (médico/a tratante)

A raíz de la pandemia se debió modificar radicalmente la atención de los pacientes por parte del médico/a tratante, ya que no se po-

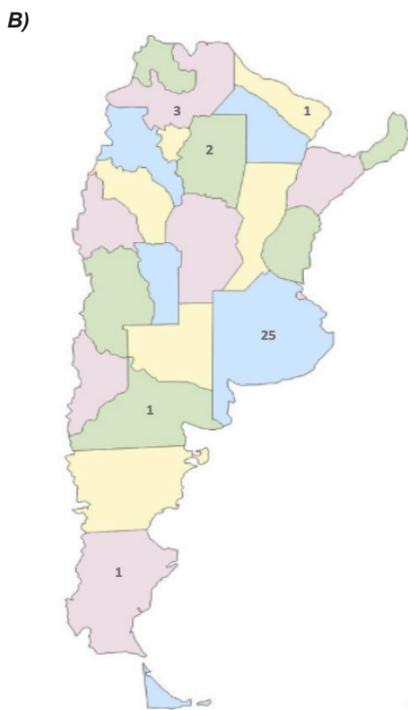


Figura 5: Programa de infusión domiciliar con Velaglucerasa alfa en Argentina. A: número de pacientes por provincia. B: mapa de Argentina donde se muestra el número de pacientes por provincia.

Evaluación General de paciente con enfermedad de Fabry (módulo Estudio Fabry)

<p>Datos para procesar la solicitud</p> <p>Fecha: ____ / ____ / ____</p> <p>Nombre y Apellido del paciente: _____</p> <p>DNI: _____</p> <p>Fecha de Nacimiento: ____ / ____ / ____</p> <p>Fecha de Diagnóstico: ____ / ____ / ____</p> <p>Tratamiento: _____</p> <p>Fecha de inicio del tratamiento: ____ / ____ / ____</p> <p>Teléfono del Médico: _____</p> <p>e-mail del Médico: _____</p> <p style="text-align: center;">Sello y firma del médico</p>	<div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">LABORATORIO</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Hemograma</td> <td><input type="checkbox"/> Ionograma sérico</td> <td><input type="checkbox"/> TSH</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Glucemia</td> <td><input type="checkbox"/> Hepatograma</td> <td><input type="checkbox"/> T3</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Urea</td> <td><input type="checkbox"/> Triglicéridos</td> <td><input type="checkbox"/> T4</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Creatinina</td> <td><input type="checkbox"/> LDL Colesterol</td> <td><input type="checkbox"/> Ácido Úrico</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Cílesterol total</td> <td><input type="checkbox"/> HDL Colesterol</td> <td><input type="checkbox"/> Clearance de Creatinina 24 Hs</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Microalbuminuria</td> <td><input type="checkbox"/> Proteinuria</td> <td></td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">NEFROLOGIA</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interconsulta médica</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ecografía renal</td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">CARDIOLOGIA</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interconsulta médica</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Electrocardiograma</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Ecocardiograma doppler color</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Rx de Tórax</td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">NEUROLOGIA</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interconsulta médica</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Rmn cerebral</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> QST (Estudio de sensibilidad periférica)</td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">NEUROLOGIA</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interconsulta médica</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Lámpara de hendidura</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Fondo de ojo</td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">OTORRINOLARINGOLOGIA</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interconsulta médica</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Audiometría</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Logo audiometría</td> </tr> </table> <div style="background-color: #003366; color: white; padding: 2px; text-align: center; font-weight: bold;">MODULO SALUD MENTAL</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>LABORATORIO: Cortisol Plasmático- Proteína C Reactiva Serotonina Plasmática</td> </tr> <tr> <td>EVALUACION ESPECIALISTA: _____</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Hemograma	<input type="checkbox"/> Ionograma sérico	<input type="checkbox"/> TSH	<input type="checkbox"/> Glucemia	<input type="checkbox"/> Hepatograma	<input type="checkbox"/> T3	<input type="checkbox"/> Urea	<input type="checkbox"/> Triglicéridos	<input type="checkbox"/> T4	<input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="checkbox"/> LDL Colesterol	<input type="checkbox"/> Ácido Úrico	<input type="checkbox"/> Cílesterol total	<input type="checkbox"/> HDL Colesterol	<input type="checkbox"/> Clearance de Creatinina 24 Hs	<input type="checkbox"/> Microalbuminuria	<input type="checkbox"/> Proteinuria		<input type="checkbox"/> Interconsulta médica	<input type="checkbox"/> Ecografía renal	<input type="checkbox"/> Interconsulta médica	<input type="checkbox"/> Electrocardiograma	<input type="checkbox"/> Ecocardiograma doppler color	<input type="checkbox"/> Rx de Tórax	<input type="checkbox"/> Interconsulta médica	<input type="checkbox"/> Rmn cerebral	<input type="checkbox"/> QST (Estudio de sensibilidad periférica)	<input type="checkbox"/> Interconsulta médica	<input type="checkbox"/> Lámpara de hendidura	<input type="checkbox"/> Fondo de ojo	<input type="checkbox"/> Interconsulta médica	<input type="checkbox"/> Audiometría	<input type="checkbox"/> Logo audiometría	LABORATORIO: Cortisol Plasmático- Proteína C Reactiva Serotonina Plasmática	EVALUACION ESPECIALISTA: _____
<input type="checkbox"/> Hemograma	<input type="checkbox"/> Ionograma sérico	<input type="checkbox"/> TSH																																		
<input type="checkbox"/> Glucemia	<input type="checkbox"/> Hepatograma	<input type="checkbox"/> T3																																		
<input type="checkbox"/> Urea	<input type="checkbox"/> Triglicéridos	<input type="checkbox"/> T4																																		
<input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="checkbox"/> LDL Colesterol	<input type="checkbox"/> Ácido Úrico																																		
<input type="checkbox"/> Cílesterol total	<input type="checkbox"/> HDL Colesterol	<input type="checkbox"/> Clearance de Creatinina 24 Hs																																		
<input type="checkbox"/> Microalbuminuria	<input type="checkbox"/> Proteinuria																																			
<input type="checkbox"/> Interconsulta médica																																				
<input type="checkbox"/> Ecografía renal																																				
<input type="checkbox"/> Interconsulta médica																																				
<input type="checkbox"/> Electrocardiograma																																				
<input type="checkbox"/> Ecocardiograma doppler color																																				
<input type="checkbox"/> Rx de Tórax																																				
<input type="checkbox"/> Interconsulta médica																																				
<input type="checkbox"/> Rmn cerebral																																				
<input type="checkbox"/> QST (Estudio de sensibilidad periférica)																																				
<input type="checkbox"/> Interconsulta médica																																				
<input type="checkbox"/> Lámpara de hendidura																																				
<input type="checkbox"/> Fondo de ojo																																				
<input type="checkbox"/> Interconsulta médica																																				
<input type="checkbox"/> Audiometría																																				
<input type="checkbox"/> Logo audiometría																																				
LABORATORIO: Cortisol Plasmático- Proteína C Reactiva Serotonina Plasmática																																				
EVALUACION ESPECIALISTA: _____																																				

Figura 4. Módulo Estudio Fabry.

día realizar la consulta en forma presencial por las restricciones referidas a la circulación de las personas, lo que motivó la puesta en marcha de la "consulta virtual" (telefónica, videollamada, whatsapp, etc.), resultando una herramienta muy importante para mantener el contacto con los pacientes.

Seguimiento médico asistencial a pacientes con EF. Consultas médico/a interconsultor/a (médico/a especialista)

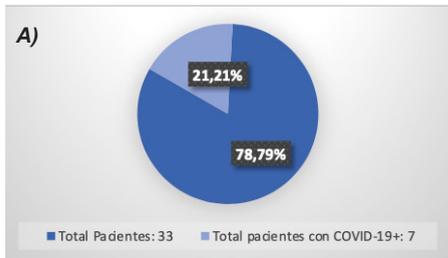
En relación a las interconsultas con médicos/as especialistas (cardiólogos/as, neurólogos/as, nefrólogos/as) las mismas disminuyeron en igual proporción a lo observado con los estudios del Módulo de Fabry, en un 48,65%, ya que las mismas se realizan habitualmente en centros de referencias alejados del domicilio del/la paciente.

Una situación particular se dio con las interconsultas realizadas por el Módulo de Salud Mental, ya que las mismas se vieron aumentadas, debido principalmente a que los pacientes durante la pandemia, manifestaron en sus consultas virtuales angustia, depresión y temor al contagio, entre otros estados emocionales, que fueron resueltos por dicho servicio.

Adherencia al tratamiento de infusión domiciliar en pacientes Gaucher

Existen en tratamiento con velaglucerasa alfa treinta y tres (33) pacientes con EG, de 6/24 jurisdicciones de Argentina seguidos por AADELFA (Figura 5). La adherencia al tratamiento en el período de pandemia COVID 19 comprendido entre marzo de 2020 hasta agosto inclusive de 2021 fue del 87,79%. Si comparamos este valor con la adherencia en igual período pre pandemia, marzo de 2018





hasta agosto inclusive de 2019, no hubo diferencia significativa (91,40%).

Siete pacientes edad media 28 años (rango 18-71 años), 4 hombres y 3 mujeres, contrajeron la infección con SARS-CoV-2, lo cual representa 21,21% de la población total de pacientes en seguimiento por nuestro equipo (Figura 6). Ningún paciente requirió internación y cursaron de manera leve la infección por COVID-19, sin complicaciones de relevancia en aislamiento domiciliario y se recuperaron de dicha infección.

En el período de pandemia no se han podido realizar 156 infusiones con velaglucerasa alfa. Se analizaron las causas por las cuales dichas infusiones tuvieron que ser suspendidas. El análisis arrojó los resultados que pueden verse en la (Figura 7), donde se destaca que la mayoría de los casos (69%), fue por falta de acceso a la medicación (falta de provisión del medicamento por su seguro social), seguida por motivos personales (20%).

Todas estas infusiones fueron realizadas por catorce (14) enfermeros/as, dos (2) de ellos (14,28%) contrajeron la infección con SARS-CoV-2 sin requerir internación.

Estos pacientes son atendidos por dieciocho (18) médicos/as de diferentes especialidades. Es de destacar que ninguno se contagió con SARS-CoV-2.

Evaluación clínica general de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1

Los pacientes se realizan estudios de control ("Módulo Gaucher") con una periodicidad semestral o anual, dependiendo de su afección clínica y del estado general de los mismos. Este Módulo de Estudio comprende una evolución multidisciplinaria de los diferentes órganos afectados por la patología. Los estudios que se incluyen este "Módulo Gaucher" comprenden una evaluación multidisciplinaria (Figura 8).

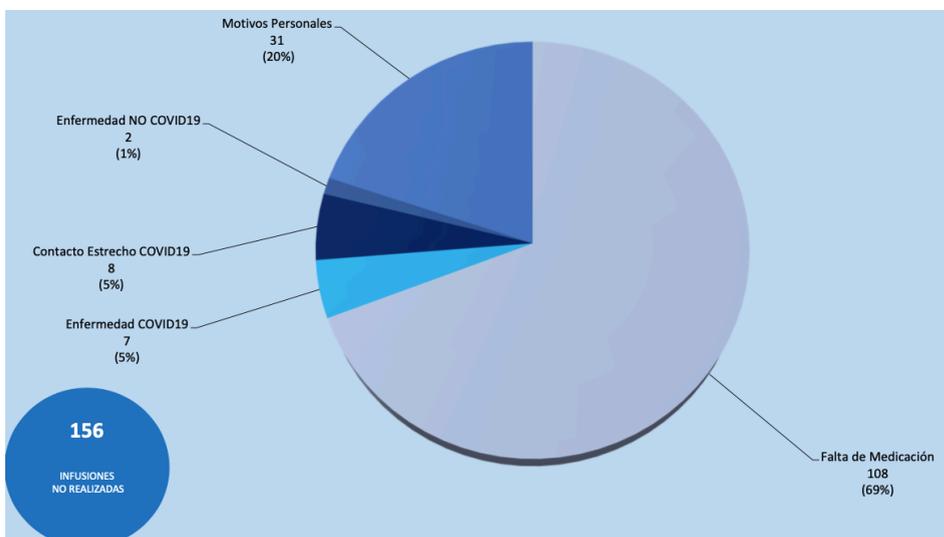


Figura 7: Motivos de infusiones no realizadas.

Paciente	FECHA COVID-19	SEXO	EDAD	MÉTODO DIAGNÓSTICO	AISLAMIENTO DOMICILIARIO	INTERNACIÓN	FALLECIMIENTO
1	19/9/20	Femenino	20	PCR+	SI	NO	NO
2	19/12/20	Masculino	18	PCR+	SI	NO	NO
3	29/3/21	Femenino	41	Clínico	SI	NO	NO
4	4/4/21	Masculino	18	Test rápido	SI	NO	NO
5	4/5/21	Masculino	71	PCR+	SI	NO	NO
6	1/6/21	Femenino	19	Test rápido	SI	NO	NO
7	29/7/21	Masculino	21	Test rápido	SI	NO	NO

Figura 6: Programa de infusión domiciliaria con Velaglucerasa alfa en Argentina. A: número de pacientes en infusión domiciliaria que enfermaron de COVID19. B: Datos demográficos de pacientes que enfermaron de COVID19, método de diagnóstico de infección y evolución.

La cantidad de módulos de estudios realizados en la etapa de Pandemia fue de 152, mientras que previo a esta situación fue de 218, reflejando que un tercio de los estudios no pudieron realizarse.

Seguimiento médico asistencial a pacientes con EG tipo 1- consultas médico/a cabecera (médico/a tratante)

A raíz de la pandemia COVID 19 se debió modificar radicalmente la atención de los pacientes por parte del médico/a tratante, ya que no se podía realizar la consulta en forma presencial por las restricciones referidas a la circulación de las personas, lo que motivó la puesta en marcha de la "consulta virtual" (telefónica, videollamada, whatsapp, etc.), siendo esta modalidad la que se utilizó en período de pandemia, resultando una herramienta muy importante para mantener el contacto con los pacientes.

Seguimiento médico asistencial a pacientes con EG tipo 1. Consultas médicos/as interconsultores/as (médicos/as especialistas)

En relación a las interconsultas con médicos/as especialistas (cardiólogos/as, neurólogos/as, osteólogos/as) las mismas disminuyeron en igual proporción a lo observado con los estudios del Módulo de Gaucher Tipo 1, (30,27%), ya que las mismas se realizaron habitualmente en centros de referencias alejados del domicilio del/la paciente.

Estudios de sospecha diagnóstica de enfermedades lisosomales en un laboratorio de referencia

La derivación de muestras al laboratorio DIEL se basa en la existencia de sospecha clínica por parte de médicos de diferentes especialidades, ante la visita a la consulta por parte de los pacientes. La situación de pandemia por la COVID-19 resultó en una baja significativa de consultas médicas. Esto se vio reflejado en la reducción anual en un 51% en cantidad de muestras que se ha recibido durante la pandemia, en relación al período anterior.

Conclusión

Existe la preocupación de que el acceso reducido al diagnóstico y tratamiento pueda conducir a un aumento de la morbimortalidad en pacientes con enfermedades lisosomales. Estos datos nos ponen en alerta, principalmente para elaborar planes de contingencia que incluyan fomentar a los controles de salud necesarios, evaluar los factores de riesgo relacionados a la resiliencia que afectan al manejo de la enfermedad, y promover el autocuidado para mantener un manejo óptimo de esta patología mientras la situación actual de salud pública continúa evolucionando.

Entre los casos de pacientes con enfermedades lisosomales que han sufrido COVID-19, la mayoría han tenido un curso de la infección con SARS-CoV-2 leve/moderado. La excep-

Programa de Efectividad Clínica para TRE en Enfermedad de Gaucher
Módulo de estudios para diagnóstico y evaluación (Módulo Gaucher)

Datos para proceder a la solicitud

Fecha / /

Nombre y Apellido del paciente

DNI

Fecha de Nacimiento / /

Fecha de Diagnóstico / /

Tratamiento

Fecha de inicio del tratamiento / /

Teléfono del Médico:

e-mail del Médico

Sello y firma del médico

ESTUDIOS DE LABORATORIO

<input type="checkbox"/> Hemograma c/ plaquetas	<input type="checkbox"/> Saturación Transferrina
<input type="checkbox"/> Coagulograma	<input type="checkbox"/> Ferritina
<input type="checkbox"/> Urea	<input type="checkbox"/> Vitamina B12
<input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="checkbox"/> Folato Sérico
<input type="checkbox"/> Acido Úrico	<input type="checkbox"/> Proteinograma Electroforético
<input type="checkbox"/> Ionograma	<input type="checkbox"/> Inmunofijación en suero
<input type="checkbox"/> Glucemia	<input type="checkbox"/> Fosfatasa Alcalina Osea
<input type="checkbox"/> Hb Glicosilada	<input type="checkbox"/> Fosfatasa Acida Total
<input type="checkbox"/> Calcemia	<input type="checkbox"/> Fosfatasa Acida Prostática
<input type="checkbox"/> Fosfatemia	<input type="checkbox"/> Fosfatasa Acida Tartrato Resistente 5b
<input type="checkbox"/> Eritrosedimentación	<input type="checkbox"/> Osteocalcina
<input type="checkbox"/> Orina Completa	<input type="checkbox"/> CTX (Cross-Laps AG)
<input type="checkbox"/> Hepatograma Completo	<input type="checkbox"/> Enzima Convertidora de Angiotensina (ACE)
<input type="checkbox"/> Perfil Lipídico	<input type="checkbox"/> Parathormona
<input type="checkbox"/> Ferremia	<input type="checkbox"/> Vitamina D (25 OH)
<input type="checkbox"/> Transferrinemia	<input type="checkbox"/> Quitotriosidasa

ESTUDIOS DE IMÁGENES

Rx

<input type="checkbox"/> Espinograma F/P	<input type="checkbox"/> Edad ósea (prepuberales)
<input type="checkbox"/> Panorámica de Miembros Inferiores frente	<input type="checkbox"/> Tórax Frente

RMN

1. Secuencia volumétrica de abdomen (medición de hígado y bazo)
2. Resonancia de ambos fémures completos coronal y caderas
3. Resonancia de columna lumbar sagital

DENSITOMETRIA ÓSEA

Para pacientes Adultos

Densitometría Osea A.P. de Columna

Densitometría Osea de Ambos Fémures

Para pacientes Pediátricos

Densitometría Osea de Columna

Densitometría Osea de Esqueleto Total con Composición Corporal

EVALUACION CARDIOLÓGICA

Interconsulta médica

Electrocardiograma

Ecodopler cardiaco color

EVALUACION OSTEOLÓGICA

Evaluación médica especializada

Es de destacar que las consultas de los médicos tratantes no se vieron alteradas, ya que se realizaron consultas virtuales mediante diferentes dispositivos electrónicos y aplicaciones vinculadas a esos fines y efectos. Por otra parte, en cambio, se observó una reducción en la cantidad de Los Módulos de Estudios realizados ya que estos requieren la presencialidad del paciente, y dependen del traslado de pacientes a centros especializados alejados de los domicilios. Es notable también el aumento en el requerimiento del Módulo en Salud Mental que superó los niveles previos a la pandemia.

La pandemia ha llevado a reconsiderar la forma del seguimiento clínico de pacientes con enfermedades lisosomales, y se hace énfasis en robustecer la medicina personalizada, con comunicación regular con los pacientes vía telemedicina. La instauración de programas de Infusión Domiciliaria es de importancia en la sostenibilidad de la adherencia al tratamiento a largo plazo y ante situaciones imprevistas como la pandemia de COVID-19.

Referencias

- 1.- Zimran A, Szer J, Revel-Vilk S. Impact of Gaucher disease on COVID-19. Intern Med J. 2020;50:894-895.
- 2.- Ginns EI, Ryan E, Sidransky E. Gaucher disease in the COVID-19 pandemic environment: The good, the bad and the unknown. Mol Genet Metab. 2021;132:213-214
- 3.- Elstein D, Giugliani R, Muenzer J, Schenk J, Schwartz IVD, Anagnostopoulou C. Impact of the COVID-19 pandemic on the standard of care for patients with lysosomal storage diseases: A survey of healthcare professionals in the Fabry, Gaucher, and Hunter Outcome Survey registries. Mol Genet Metab Rep. 2021;28:100788.
- 4.- Andrade-Campos M, Escuder-Azuara B, de Frutos LL, Serrano-Gonzalo I, Giraldo P; GEEDL; FEETEG; AEEFEG. Direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 pandemic on Gaucher Disease patients in Spain: Time to reconsider home-based therapies? Blood Cells Mol Dis. 2020;85:102478
- 5.- Sechi, A, D. Macor, S. Valent, R. M. Da Riol, M. Zanatta, A. Spinelli, K. Bianchi, N. Bertossi, A. Dardis, F. Valent, and M. Scarpa. 2020. Impact of COVID-19 related healthcare crisis on treatments for patients with lysosomal storage disorders, the first Italian experience. Mol. Genet. Metab. 2020;130:170-171
- 6.- Kisinovsky I, Cáceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. Medicina (B Aires). 2013;73:31-4.
- 7.- Kusztal M, Kłopotowski M, Bazan-Socha S, Błażewska-Hyżorek B, Pawlaczyk K, Oko A, Krajewska M, Nowicki M. Is home-based therapy in Fabry disease the answer to compelling patients' needs during the COVID-19 pandemic? Survey results from the Polish FD Collaborative Group. Adv Clin Exp Med. 2021;30:449-454.

Figura 8. Módulo Estudio Gaucher.

ción fue una paciente con Fabry que tenía un pobre estado de salud general. Resultados similares se han reportado en otros países como Israel (2,3).

A partir de los registros de pacientes a nivel global, y con el fin de analizar la situación de adherencia al tratamiento en diferentes países del mundo, se realizó una encuesta sobre la situación de adherencia al tratamiento a 252 investigadores principales a cargo de los registros Fabry, Gaucher y Hunter Outcome Surveys (FOS, GOS y HOS). El análisis de los resultados reveló que un 38%, 32,6%, 15,2% y 5% de los investigadores contestaron que existieron interrupciones al tratamiento en < 1%, 1-10%, 10-20% y >20% de sus pacientes respectivamente (4).

En España es de notar que todos los pacientes reciben su TRE en el hospital, y han sufrido la suspensión del 25% de infusiones (5). Un reporte de lo sucedido en Italia, muestra que

aquellos pacientes que reciben su TRE en sus domicilios no han sufrido interrupciones, a diferencia de quienes reciben TRE en hospital que han perdido un 49% de las mismas (6).

En Argentina, a partir de los datos de este estudio se puede concluir que gracias a la fortaleza y solidez del Programa de Infusión Domiciliaria en Enfermedades Lisosomales (1) se observó una muy baja reducción en la cantidad de infusiones realizadas a los pacientes Fabry y Gaucher de nuestro país. No observamos diferencias en la continuidad de TRE entre pacientes de centros urbanos y rurales, recalando que se pudo mantener el programa ante la gran extensión del país y las distancias que los enfermeros deben recorrer para asistir a los domicilios de todos los pacientes. Desde el punto de vista de los pacientes, es de recalcar que los resultados de encuestas a los pacientes muestran que prefieren recibir sus infusiones en sus domicilios (7).

CÓMO HA AFECTADO LA PANDEMIA POR SARS-CoV-2 A LOS PACIENTES DE ENFERMEDAD DE GAUCHER EN ESPAÑA.

¿ES MOMENTO DE CONSIDERAR LAS TERAPIAS DOMICILIARIAS?

Beatriz Escuder Azuara

Coordinadora de estudios clínicos de FEETEG

bea.escuderazuara@gmail.com

Resumen

El 14 de marzo de 2020 se declaró el estado de alarma por pandemia de SARS-CoV-2 en España. Se esperaba un impacto negativo en la atención sanitaria de enfermedades crónicas como la Enfermedad de Gaucher (EG), sobre todo teniendo en cuenta que >40% de los pacientes españoles con EG tienen más de 60 años y sufren comorbilidades. Con el objetivo de analizar el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en pacientes con EG en España, la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la EG (FEETEG) y la Asociación Española de enfermos y familiares de EG (AEEFEG), colaboraron en un proyecto de sondeo que se ha realizado en dos etapas. En la primera fase se recogía la información en mayo 2020 y 6 meses más tarde, en la segunda etapa se repitió la encuesta entre octubre y noviembre 2020. Los resultados de la primera encuesta fueron publicados en noviembre 2020 por Andrade-Campos et al. En esta fase se detectaron dos pacientes que desarrollaron la COVID19 (1,81%), uno de ellos de edad avanzada y con comorbilidades falleció y en la segunda etapa se identificaron 3 pacientes positivos que desarrollaron enfermedad leve, todo ello en momentos en los que no existían vacunas. En relación a la cumplimentación de la pauta de tratamiento el 25% de los pacientes en tratamiento IV había sufrido varias pérdidas de dosis por modificaciones en la programación y reorganización en los hospitales, así como la mayoría habían cancelado o postpuesto revisiones presenciales programadas. Llama la atención que el 50% de los pacientes encuestados habían experimentado ansiedad y preocupación acerca de su predisposición a desarrollar complicaciones en caso de contagio por SARS-CoV-2. Incluso un 29% reconocía que la situación estaba afectando a su salud mental y haber requerido prescripción de ansiolíticos o anti-depresivos por esta razón.

En conclusión la pandemia nos hace reflexionar sobre la necesidad de considerar la terapia domiciliaria y el uso de tecnologías digitales para minimizar el impacto de la pandemia en pacientes con EG y otras lisosomales.

How has the SARS-CoV-2 pandemic affected Gaucher disease patients in Spain; is it time to consider home therapies?

Abstract

On March 14, 2020, a SARS-CoV-2 pandemic alert was declared in Spain. A negative impact on healthcare for chronic diseases such as Gaucher disease (GD) was expected, especially considering that >40% of Spanish patients with GD are over 60 years old and suffer from comorbidities. In order to analyze the impact of the SARS-CoV-2 pandemic on patients with GD in Spain, the Spanish Foundation for the Study and Treatment of GD (FEETEG) and the Spanish Association of Patients and Families of GD (AEEFEG) collaborated in a survey project that was carried out in two stages. In the first phase, information was collected in May 2020 and 6 months later, in the second phase, the survey was repeated between October and November 2020. The results of the first survey were published in November 2020 by Andrade-Campos et al. In this phase, two patients were detected who developed COVID19 (1.81%), one of them of advanced age and with comorbidities died, and in the second stage, 3 positive patients were identified who developed mild disease, all at times when there were no vaccines available. In relation to compliance with the treatment regimen, 25% of the patients on IV treatment had suffered several missed doses due to changes in the scheduling and reorganization of the hospitals, and most had cancelled or postponed scheduled in-person check-ups. It is noteworthy that 50% of the patients surveyed had experienced anxiety and concern about their predisposition to develop complications in case of SARS-CoV-2 infection. Even 29% acknowledged that the situation was affecting their mental health and had required prescription of anxiolytics or antidepressants for this reason. In conclusion, the pandemic makes us reflect on the need to consider home therapy and the use of digital technologies to minimize the impact of the pandemic in patients with GD and other lysosomal diseases.

Introducción

La enfermedad de Gaucher es el trastorno de depósito lisosomal más común a nivel mundial. En España la incidencia estimada es de 1 caso entre 110,000-140,000 habitantes (1,2).

Existen cuatro terapias disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher:

Dos terapias de reemplazo enzimático en primera línea de indicación (Velaglucerasa alfa e Imiglucerasa) con pauta de administración por vía intravenosa de aproximadamente 1 hora de duración cada dos semanas. Dos terapias orales de reducción de sustrato, en primera línea de indicación (Eliglustat) y una última terapia de reducción de sustrato en segunda línea de indicación (Miglustat). Las terapias de sustitución enzimática son administradas en centros hospitalarios o en el domicilio de los pacientes; ambas terapias de reducción de sustrato se dispensan en Farmacias hospitalarias (3).

A primeros de marzo 2020 se identifican en España los primeros casos de infección por SARS-CoV-2, que se extienden de forma creciente y principalmente en población mayor de 60 años. El 14 de marzo de 2020, el Gobierno de España declara el estado de alarma con el fin de controlar los efectos de lo que ya era considerado como pandemia por SARS-CoV-2; que a fecha de 31 de Mayo 2020, había alcanzado la cifra de 239.000 diagnósticos positivos y 27.127 fallecidos (4). Durante el estado de alarma se declararon medidas de seguridad y aislamiento estrictas, cierre de emergencia general y todos los hospitales del país quedaron bajo control del Gobierno Central priorizando la asistencia a los afectados por SARS-CoV-2 (5).

Los coronavirus son un grupo de virus envueltos en cápsides que contienen RNA no segmentado, monocatenario y de sentido positivo. De los cuáles algunas de sus variantes afectan a humanos, como la actual por SARS-CoV-2 produciendo un cuadro de infección de vías respiratorias de menor a mayor gravedad (6).

Las enfermedades de depósito lisosomal no inducen en sí mismas una situación de inmunosupresión profunda pero el defecto enzimático induce un estado proinflamatorio subyacente que hay que tener en cuenta (7,8), así como otros factores de riesgo que pueden estar asociados en pacientes con esplenectomía previa, además de los comunes a los de la población general (edad, diabetes, HTA, neutropenia, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica etc..., 9).

Con el objetivo de analizar el impacto de la pandemia por SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad de Gaucher en España, la

Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEE-TEG) y la Asociación Española de enfermos y familiares de Enfermedad de Gaucher (AEE-FEG), colaboraron en un proyecto de sondeo que se ha realizado en dos etapas. En la primera fase se recogía la información en mayo 2020 y 6 meses más tarde, en la segunda etapa se repitió la encuesta entre octubre y noviembre 2020. Los resultados de la primera encuesta fueron publicados en noviembre 2020 por Andrade-Campos et al (10).

Pacientes y métodos

A través de una encuesta telefónica (ver tabla 1) personalizada realizada a los pacientes o sus cuidadores, y de la información demográfica, diagnóstico y datos clínicos proporcionada por el Registro Español de pacientes con enfermedad de Gaucher, se completó una base de datos con la información basal y la recopilada durante el desarrollo de este estudio. Se realizó análisis descriptivo, distribución de frecuencia de variables y análisis comparativo mediante T de Student.

110 pacientes (97%) aceptaron participar de los 114 contactados. La mayoría localizados en Andalucía (23%), Aragón (12%), Madrid (11%), Valencia (9%) y Castilla León (8%). (Figura 1)

Resultados

La media de edad de los pacientes fue de 47 años (extremos: 3-84 años) y la distribución de género prácticamente igual (51% hombres y 49% mujeres). La distribución por franjas de edad queda reflejada en la tabla 2. Más del 45% de los pacientes eran mayores de 50 años y un 34 % del total sufrían al menos una comorbilidad, de entre las cuales la hipertensión arterial era la más frecuente (17%); 6% padecían de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6% cáncer y 5% diabetes.

La mayoría de los pacientes (95%) eran afectados de enfermedad de Gaucher tipo 1 y solamente seis casos (5%) eran tipo 3, la distribución por genotipos se refleja en la tabla 3. De acuerdo al análisis del gen GBA, el genotipo más común en los pacientes tipo 3 fue NP_000148.2: [p.Leu483Pro] + [p.Leu483Pro], mientras que en los tipo 1 el genotipo predominante fue NP_000148.2:[p.Asn409Ser] + [p.Leu483Pro].

En lo que se refiere a las terapias que estaban recibiendo, se reflejan en la tabla 4. El 46.5% de los pacientes encuestados recibían terapia de sustitución enzimática; seis bajo el sistema de administración domiciliar y el resto en centros hospitalarios; el 44.5 % de los casos recibía terapia de reducción de sustrato, la mayoría de ellos eligiustat (37%). Y un 9% no recibía ningún tratamiento para la enfermedad de Gaucher.

Las medicaciones concomitantes reportadas fueron también comunes. El 51% de los casos encuestados declaró la toma de, al menos, una medicación diferente al tratamiento de la enfermedad de Gaucher. En todos los casos, bajo prescripción médica.

La esplenectomía fue una característica que se repitió en el 19% de los pacientes. Un 28% de los pacientes, de los cuales 7 estaban esplenectomizados, habían sufrido dolor óseo difuso en el último mes; ninguno declaró padecer de hipertensión pulmonar, pero el 13% eran anteriores o actuales fumadores.

Seis pacientes confirmaron haber estado en contacto con alguna persona diagnosticada de Covid 19, localizados en Madrid, Aragón, Extremadura, Castilla León, Galicia y Castilla La Mancha. Dos pacientes positivos fueron registrados entre los pacientes encuestados en la primera fase, ambos estaban previamente esplenectomizados.

Uno de ellos, paciente de enfermedad de Gaucher tipo 1 de 79 años desarrolló infección severa por SARS-CoV-2, tras haber estado en contacto con casos positivos. Fue hospitalizado, pero falleció a causa de neumonía bilateral y fallo multiorgánico una semana después. Entre sus comorbilidades, presentaba diabetes, hipertensión arterial, antecedentes de cáncer de riñón y reciente diagnóstico de Alzheimer.

El segundo caso era una mujer de 69 años enferma de Gaucher tipo 1 que desconocía haber tenido contacto directo con ningún afectado por Covid 19 y que desarrolló infección leve por SARS-CoV-2 con fiebre durante 10 días, tos y fatiga. La evaluación radiológica no mostró signos de neumonía y no requirió hospitalización.

Durante el estado de alarma, ningún hospital sufrió desabastecimiento de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher. Sin embargo, de entre los pacientes que estaban recibiendo terapia de reemplazo enzimático en centros hospitalarios, el 25% había sufrido varias pérdidas de dosis por modificaciones en la programación y reorganización en los hospitales. De ellos, 5 de 11 perdieron una dosis, 5 de 11 perdieron 2 y un paciente llegó a perder hasta tres dosis. No obstante, ninguno de los pacientes encuestados declaró haber sufrido crisis o dolor óseos agudo como consecuencia de esta situación. Dos de los pacientes que se beneficiaban de la administración IV domiciliar del tratamiento, informaron de cambios mínimos en las dosis programadas, pero no fue registrada ninguna pérdida de dosis.

El resto de los pacientes, que se encontraban recibiendo terapia de reducción de sustrato, no manifestaron tener ningún problema con el abastecimiento, en algunos casos el fármaco fue enviado al domicilio y confirmaron una buena adherencia a la terapia.

Durante este periodo de tiempo, el 50% de los pacientes contactados habían experimentado ansiedad y preocupación acerca de su predisposición a la posibilidad de desarrollar complicaciones en caso de contagio por SARS-CoV-2. Incluso un 29% reconocía que la situación estaba afectando a su salud mental y haber tomado ansiolíticos o antidepresivos por esta razón.

De entre toda la población encuestada, el 78% eran trabajadores en activo, de los cuales el 40% continuaba en sus puestos de trabajo y el 6% se encontraba trabajando de manera remota.

El estudio continuó y, tras seis meses del inicio del estado de emergencia, se repitió el sondeo por contacto telefónico (2 Octubre 2020 - 20 Noviembre 2020) comprobando las diferencias en el impacto de la pandemia en los mismos pacientes.

En esta segunda fase, se registraron 21 contactos directos con otras personas que habían sufrido la infección por SARS-CoV-2 y tres pacientes confirmados como positivos para la infección que se presentó con sintomatología leve, por contacto directo con contagiados.

Continuaba el abastecimiento de terapias a los centros hospitalarios con normalidad y se había restablecido la programación de administraciones intravenosas en aquellos centros que habían interrumpido temporalmente el programa de administración.

Durante el segundo contacto con los pacientes, pudo comprobarse que cuatro habían cambiado el tratamiento intravenoso por oral y otros tres estaban considerando también elegir esa opción terapéutica. Uno de los pacientes había vuelto al tratamiento enzimático sustitutivo anterior por intolerancia. Tabla 5. Sin embargo, permanecía el retraso y anulación de revisiones presenciales.

El nivel de ansiedad y preocupación por la predisposición a contraer la infección se mantenía de forma similar en el primer y segundo sondeo, y afectaba al 50% de los pacientes, sin embargo la toma de ansiolíticos y antidepresivos había disminuido hasta un 17% de los casos en la segunda encuesta. Figura 2.

Discusión

En España, la pandemia por SARS-CoV-2 ha tenido un fuerte impacto, tanto sanitario como social. Hasta el 31 de Mayo 2020, España era el quinto país con mayor número de casos Covid 19 positivos confirmados y el sexto en cifras de fallecimientos por esta causa, con un índice de mortalidad del 11%. La incidencia acumulada a 31 de Mayo 2020 por cada 100.000 habitantes era 0,27% (de acuerdo a la información facilitada por el Centro de Coordinación de alertas y emergencias sanitarias de España) (5).

En la encuesta realizada entre los pacientes españoles afectados por la enfermedad de Gaucher, en aquel momento el análisis se focalizó en identificar problemas que pudieran surgir en el contexto de una enfermedad crónica, como la enfermedad de Gaucher, que precisa tratamiento continuado y revisiones periódicas de seguimiento, en una situación inesperada de pandemia (10).

Más de una cuarta parte de pacientes incluidos en el Registro Español de Enfermedad de Gaucher fueron sondeados, con representación de 15 de las 17 Comunidades Autónomas de España. Todos los pacientes afectados de enfermedad de Gaucher recibían tratamiento desde sus centros hospitalarios, aunque los que se encontraban bajo pauta intravenosa experimentaron modificaciones en la cumplimentación y pérdidas de dosis, sin embargo no se identificaron complicaciones graves como crisis óseas durante los 6 meses en que se estableció el contacto con los encuestados. Desde el análisis de esta encuesta se puede confirmar que la situación de emergencia acontecida afectó en el normal funcionamiento de los hospitales, con un notable impacto a todos los pacientes que precisan de asistencia y no sólo aquellos que padecían Covid 19.

En esta cohorte de pacientes la incidencia de SARS-CoV-2, tras la primera encuesta fue del 1,81%, esta incidencia contrastada con la información proporcionada por la Sociedad Española de Hematología, sobre incidencia de la infección en pacientes con enfermedades hematológicas crónicas se estima que, en este grupo de pacientes afectados de enfermedad de Gaucher no era diferente de la observada en la población general (11).

La prevalencia de anticuerpos IgG a SARS-CoV-2 entre la población española fue de 5,21%, tras esta primera oleada, según

datos preliminares del estudio ENE-Covid 19 impulsado por el Ministerio de Sanidad y apoyado por el Ministerio de Ciencia e Innovación en coordinación con el Instituto Carlos III (5). La prevalencia de anticuerpos IgG en el grupo de pacientes afectados de enfermedad de Gaucher no ha sido específicamente determinada.

No hay datos relacionados con la predisposición a contraer la infección en los afectados por enfermedad de Gaucher; sin embargo, puede destacarse que los pacientes no tratados para la enfermedad de Gaucher a menudo muestran un perfil proinflamatorio con alto nivel de IL-4, IL-6, IL-13 y MIP1a (7) y desregulación de la línea celular linfocito B que mejora con la terapia (12). La lección adquirida desde experiencias en China, Italia y New York mostraban que los pacientes afectados por SARS-CoV-2 con comorbilidades, especialmente enfermedades cardiovasculares, presentaban un alto riesgo de complicaciones (13-15).

Respecto a los casos detectados de infección reportados en la primera ronda de sondeo, ambos correspondían a pacientes esplenectomizados y en uno de ellos existían comorbilidades que pudieron contribuir a desencadenar un desenlace fatal, de acuerdo con experiencias previas (9), también se trataba de los primeros pacientes en los que se detectaba infección grave y no estaban establecidas unas pautas terapéuticas estandarizadas. Los pacientes con otras patologías crónicas también presentan un mayor riesgo de empeoramiento de su condición ante los efectos colaterales de la pandemia (16).

Si comparamos los datos con los recogidos en la crisis de desabastecimiento mundial de la terapia de reemplazo enzimático en 2009 y que duró más de seis meses con una reducción del número y dosis de las infusiones, incluso en algunos casos de interrupción de tratamiento. En España, los pacientes a los que se redujo o interrumpió el tratamiento experimentaron crisis óseas, dolor óseo, anemia, trombocitopenia e incremento en las cifras de los biomarcadores de la enfermedad (17). Afortunadamente, la situación que desencadenó el estado de emergencia de marzo de 2020 no excedió de tres meses y su impacto fue menos dramático. Sin embargo, el impacto social y las sucesivas situaciones de recurrencia impulsan a la búsqueda de estrategias para evitar la interrupción en la terapia de los pacientes y garantizar un seguimiento adecuado.

Las guías publicadas por Mistry P et al. en US para el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher frente a la infección por SARS-CoV-2 enfatizan en la insuficiente información para asegurar que estos pacientes se encuentran en riesgo de adquirir la infección, aunque el coronavirus parece afectar a la función lisosomal y el estado inflamatorio de la enfermedad de Gaucher podría facilitar la cascada autoinflamatoria (18). Surge así la necesidad de vigilancia en estos pacientes para recopilar datos epidemiológicos de diferentes países y facilitar una gestión óptima de la enfermedad. En términos generales, recomiendan la adherencia a las guías descritas por el Centro de control de la enfermedad por coronavirus y tener en consideración las características individuales de cada paciente. Es necesario señalar que se debe evitar la esplenectomía en el paciente con enfermedad de Gaucher, y los pacientes que se someten a ella deben recibir la vacunación adecuada y la información correspondiente relativa a las infecciones que pueden

adquirir los pacientes esplenectomizados al objeto de disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas

Con respecto a las enfermedades de depósito lisosomal (EDL) en general, también se ha publicado la experiencia italiana sobre el impacto del SARS-CoV-2 en la evaluación de diferentes pacientes con EDL. Las conclusiones de este estudio realizado en 102 pacientes fueron que la terapia domiciliar apunta como la forma más eficiente de mantener el acceso a la terapia durante la pandemia (19).

En conclusión, de los datos obtenidos se trasciende la necesidad de evaluar nuevas vías que aseguren la terapia ininterrumpida en pacientes con enfermedad de Gaucher y otras lisosomales. Las terapias de administración intravenosa domiciliar o de administración oral deben ser reconsideradas para aquellos casos en los que todavía se esté recibiendo en centros hospitalarios.

Por el momento, los datos son demasiado escasos para elaborar conclusiones sobre si la enfermedad de Gaucher supondría un riesgo mayor de para infección por SARS-CoV-2 y complicaciones. A pesar de la generalización de las vacunas, la situación cambiante de la pandemia propicia una continua incertidumbre que nos obliga a estar atentos y aplicar soluciones alternativas que disminuyan el riesgo de contagio en general, no obstante, las guías de consenso siempre son deseables.

Agradecimientos

A Concepción Pérez Valero por su colaboración en la recogida de datos de la encuesta y su trabajo administrativo.

Referencias

- 1.-Andrade-Campos M., Alfonso P., Irun P., Armstrong J., Calvo C., Dalmau J., et al, Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish registry of Gaucher disease, *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):84.
- 2.- Giraldo P, Alfonso P, Irún P, Gort L, Chabás A, Vilageliu L, Grinberg D, Sá Miranda CM, Pocovi M. Mapping the genetic and clinical characteristics of Gaucher disease in the Iberian Peninsula. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:17.
- 3.- Revel-Vilk S, Szer J, Mehta A, Zimran A. How we manage Gaucher Disease in the era of choices. *Br J Haematol*. 2018;182:467-480.
- 4.- S. Government, Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19, 2020.
- 5.- Ministry of Spanish Health, Supported by the Ministry of Science and Innovation and coordinated by the Carlos III Health Institute <https://github.com/datadista/datasets/tree/master/COVID%2019>. Last accessed 4th June 2020.
- 6.-Yan Y, Shin WI, Pang YX, Meng Y, Lai J, You C, Zhao H, Lester E, Wu T, Pang CH. The First 75 Days of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Outbreak: Recent Advances, Prevention, and Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2323.
- 7.- Mistry, T. Taddei, S. vom Dahl, B.E. Rosenbloom, Gaucher disease and malignancy: a model for cancer

pathogenesis in an inborn error of metabolism, *Crit. Rev. Oncol*. 2013;18:235-46.

8.- Zhang Z, Yue P, Lu T, Wang Y, Wei Y, Wei X. Role of lysosomes in physiological activities, diseases, and therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14:79

9.- Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N., Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19, *N. Engl. J. Med*. 2020;382(25):e102

10.- Andrade-Campos M, Escuder-Azuara B, de Frutos LL, Serrano-Gonzalo I, Giraldo P; GEEDL; FEETEG; AEEFEG. Direct and indirect effects of the SARS-CoV-2 pandemic on Gaucher Disease patients in Spain: Time to reconsider home-based therapies? *Blood Cells Mol Dis*. 2020;85:102478.

11.- <https://www.sehh.es>. Last accessed 18th June 2020.

12.- Limgala RP, Jani C, Ioanou C, Alpan O, Goker-Alpan O. Enzyme replacement therapy reverses B lymphocyte and dendritic cell dysregulations in patients with Gaucher Disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2018;68:81-85.

13.- Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al., Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 2020; 395:1054–1062.

14.- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., et al. China, Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China, *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1708–1720.

15.- Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams, D, Jacobson S. D., Meyer B.J., Balough E.M., et al, Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study, *Lancet* 2020;395:1763-1770.

16.- Palmer K., Monaco A., Kivipelto M., Onder G., Maggi S., Michel J.P., Prieto R., Sykara G., Donde, S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consehealth ageing, *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1189-1194..

17.- Giraldo P, Irún P, Alfonso P, Dalmau J, Fernández-Galán MA, Figueredo A, Hernández-Rivas JM, Julia A, Luño E, Marín-Jimenez F, Martín-Núñez G, Montserrat JL, de la Serna J, Vidaller A, Villalón L, Pocovi M. Evaluation of Spanish Gaucher disease patients after a 6-month imiglucerase shortage. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:115-8..

18.- Mistry P, Balwani M, Barbouth D, Burrow TA, Ginns EI, Goker-Alpan O, Grabowski GA, Kartha RV, Kishnani PS, Lau H, Lee CU, Lopez G, Maegawa G, Packman S, Prada C, Rosenbloom B, Lal TR, Schiffmann R, Weinreb N, Sidransky E. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges. *Mol Genet Metab*. 2020;130:164-169..

19.- Sechi, A, D. Macor, S. Valent, R. M. Da Riol, M. Zanatta, A. Spinelli, K. Bianchi, N. Bertossi, A. Dardis, F. Valent, and M. Scarpa. 2020. Impact of COVID-19 related healthcare crisis on treatments for patients with lysosomal storage disorders, the first Italian experience. *Mol. Genet. Metab*. 2020;130:170-171.

Tabla 1 Encuesta para el estudio de vigilancia epidemiológica en pacientes del Registro Español de la enfermedad de Gaucher (EG) durante la pandemia de SARS-CoV-2

ID		Sexo	M	F
Fecha nacimiento (dd.mmm.año)		Fecha diagnóstico (mmm.año)		
Tipo enfermedad	1	3		
Fecha inicio tratamiento de EG (dd.mmm.año)		Tipo de tratamiento	Enzimático IV Cerezyme® VPRIV®	Oral Zavesca® Cerdelga®
Dosis tratamiento	IV	x2 semanas	x3semanas	x4 semanas
	Oral (Zavesca®)	100 mg/8h	Oral (Cerdelga®)	84mg/12h;84mg/24h
Fecha última infusión (dd.mmm.año)		Lugar de administración	Hospital	Domicilio
Efectos adversos del tratamiento		SI		NO
Tipo de efecto adverso	fiebre	dolor	enrojecimiento de la piel	prurito
	cefalea	náuseas	diarrea	epigastralgia
Ha interrumpido tratamiento durante la pandemia		SI		NO
Ha reducido el número de infusiones		SI (número)		NO
Ha tenido modificaciones de dosis		SI		NO
Tiene comorbilidades	esplenectomía	diabetes	HTA	enfermedad cardiovascular
	EPOC	alergia	cáncer	enfermedad de Parkinson
Es fumador		SI		NO
Exfumador		SI		NO
Tratamientos asociados				
Infección por coronavirus		SI		NO
Fecha infección (dd.mmm.año)		Vacunación	SI	NO
Hospitalización		SI		NO
Ha recibido tratamiento para la infección		SI		NO
Aislamiento en domicilio	SI	NO	Sigue las normas de protección	SI NO
Trabajo presencial	SI	NO	Teletrabajo	SI NO
Ha tenido algún episodio de dolor óseo	SI	agudo en crisis	difuso	NO
Ha tenido que tomar mas analgésicos/antinflamatos	SI	NO		
Ha tenido algún otro tipo de infección	SI	NO		
Está preocupado por la pandemia	SI	NO		
Cree que puede infectarse mas gravemente que otras personas	SI	NO		
Ha tenido que tomar medicación adicional por ansiedad, depresión	SI	NO		
Otros comentarios				

Tabla 2. Distribución de los pacientes encuestados de acuerdo al género y grupos de edad.

Género (hombre /mujer)	55/54 (50,5%/49,5%)
Grupos de edad	
> 60 años	31 (28,2%)
50-59 años	24 (21,8%)
40-49 años	18 (16,4%)
30-39 años	8 (7,3%)
20-29 años	11 (10%)
< 20 años	22 (20%)

Tabla 3. Distribución de los genotipos en los pacientes EG tipo 1

Genotipos de EG1 (n = 104)	55/54 (50,5%/49,5%)
N370S/N370S: [p.Asn409Ser] + [p.Asn409Ser]	12 (11%)
N370S/L444P: [p.Asn409Ser] + [p.Leu483Pro]	45 (41%)
N370S/otro [p.Asn409Ser] + [otro]	40 (36%)
Otro/otro: [otro] + [otro]	13 (12%)

Tabla 4. Distribución de los pacientes de acuerdo al tipo de tratamiento.

Terapias	
Terapia de sustitución enzimática	51 (46%)
Terapia de sustitución enzimática domiciliaria	6 (12%)
Terapia de sustitución enzimática hospitalaria	44 (88%)
Terapia de reducción de sustrato	49 (45%)
Sin tratamiento	10 (9%)

Tabla 5. Distribución de los pacientes en función del tipo de tratamiento y lugar de administración.

Tratamiento Enfermedad Gaucher					
		Primer sondeo		Segundo sondeo	
Tratamiento enzimático sustitutivo	Hospitalario	51 (46%)	44 (88%)	46 (40%)	40 (87%)
	Domiciliaria		6 (12%)		6 (13%)
Tratamiento reducción sustrato	Eliglustat	49 (45%)	41 (84%)	52 (45%)	44 (85%)
	Miglustat		8 (16%)		8 (15%)
Sin tratamiento		10 (9%)		10 (9%)	



Fig. 1. Distribución de pacientes encuestados por Comunidades Autónomas en España.

De izquierda a derecha y de arriba abajo: Galicia: 5 casos; Asturias: 3 casos, País Vasco: 1 caso; Castilla y León: 9 casos; La Rioja: 4 casos, Aragón :13 casos; Cataluña: 7 casos; Madrid: 12 casos; Castilla La Mancha: 3 casos; Valencia: 10 casos; Extremadura: 8 casos; Andalucía: 25 casos; Murcia: 6 casos; Islas Baleares: 1 caso, Islas Canarias: 3 casos.

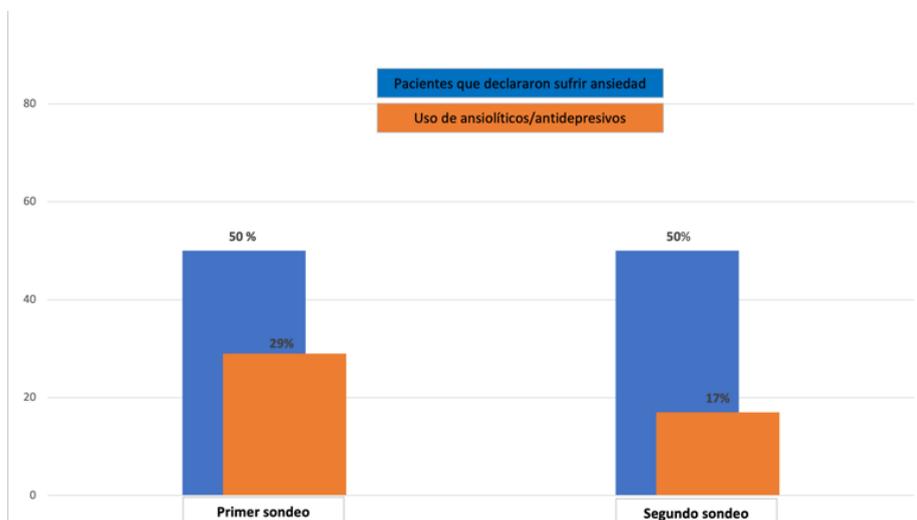


Figura 2. Incidencia de ansiedad y preocupación por adquirir infección por coronavirus. Consumo de ansiolíticos y antidepresivos.

IMPACTO DE LA PANDEMIA COVID-19 EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE ENFERMEDADES RARAS EN MÉXICO:

EL CASO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER

Talia Wegman-Ostrosky¹, Kena Daza-Galicia^{1,2}, José Elías García-Ortiz³

¹Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, 14080

²Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 14080.

³División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS. Guadalajara, Jal. 44340.

José Elías García-Ortiz

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Sierra Mojada 800. Col. Independencia. Guadalajara. Jalisco. México. CP 44340
jose.garciaor@imss.gob.mx

Resumen

En todo el mundo desde finales de 2019 la pandemia de SARS-CoV-2 ha impactado en la salud de millones de personas y en el funcionamiento de los sistemas de salud. La pandemia de COVID-19 ha exacerbado las desigualdades en grupos vulnerables con poco acceso a la salud, como son las personas con bajos recursos económicos o con enfermedades raras, como lo es la Enfermedad de Gaucher (EG). Durante la pandemia las prioridades de los sistemas de salud a nivel mundial cambiaron, dándole prioridad a pacientes con COVID-19, tanto a nivel hospitalario como a nivel de consulta externa. Modificando la atención e identificación de nuevos diagnósticos de enfermedades raras o crónicas, así como el tratamiento adecuado de los pacientes previos. En México, 85 pacientes con EG tipo 1 (74%) y tipo 3 (26%) no dejaron de recibir la terapia de reemplazo enzimático asignado durante la pandemia y tampoco se registraron fallecimientos relacionados con esta infección viral. Sin embargo, profundizar en el impacto de alteraciones de vías proinflamatorias en pacientes con enfermedades lisosomales (EDL), permitirá identificar el riesgo específico de presentar complicaciones agudas y crónicas por esta infección. Es importante considerar prioritariamente que los pacientes con EDL no pueden suspender su tratamiento y deben recibir la vacunación contra SARS-CoV-2.

Finalmente, la transformación digital que se está introduciendo utilizada como herramientas para mejorar y facilitar el proceso de diagnóstico, consulta, tratamiento, seguimiento e investigación clínica va a ayudar a mantener el funcionamiento más próximo a la normalidad en los sistemas de salud.

IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RARE DISEASES IN MEXICO: THE CASE OF GAUCHER DISEASE.

Abstract

Worldwide since late 2019, the SARS-CoV-2

infection has impacted the health of millions of people and the functioning of health systems. The COVID-19 pandemic has exacerbated inequalities in vulnerable groups with poor access to healthcare, such as people with low economic resources or rare diseases, such as Gaucher Disease (GD). During this period, the priorities of health systems worldwide changed, giving priority to patients with COVID-19, both at the hospital and outpatient level. Modifying the care and identification of new diagnoses of rare or chronic diseases, as well as the appropriate treatment of previous patients.

In Mexico, 85 patients with GD type 1 (74%) and GD type 3 (26%) did not stop receiving the assigned enzyme replacement therapy during the pandemic and no deaths related to this viral infection were recorded. However, further study of the impact of alterations of proinflammatory pathways in patients with lysosomal diseases (LSD) will allow us to identify the specific risk of presenting acute and chronic complications due to this infection. It is important to consider as a priority that patients with LSD cannot suspend their therapy plan and must receive vaccination against SARS-CoV-2.

Finally, the digital transformation that is being introduced as tools to improve and facilitate the process of diagnosis, consultation, treatment, follow-up and clinical research will help to keep health systems functioning as close to normal as possible.

Introducción

A finales de 2019 se detectó una nueva infección viral en Wuhan, China. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 como pandemia (1). Esta pandemia ha tenido importantes repercusiones en la salud de millones de personas, hasta finales de 2021 se diagnosticaron más de 280.000.000 casos y 5.400.000 muertes. Al principio de la pandemia se asumió que esta nueva infección era respiratoria, pero la evidencia ha demostrado que se trata de una enfermedad multisistémica, con

repercusiones agudas que pueden acabar en hospitalización y muerte y con secuelas a largo plazo (2, 3). La salud pública ha volcado la atención en la urgencia internacional, esto ha llevado a la reconversión hospitalaria. Las consecuencias sociales, económicas y médicas que la pandemia ha traído a los pacientes con enfermedades raras, no han sido estudiadas ni cuantificadas comprensivamente. La pandemia de COVID-19 ha exacerbado las desigualdades en grupos vulnerables con poco acceso a la salud, como es el caso de personas con bajos recursos económicos o con enfermedades raras, como lo es la Enfermedad de Gaucher (4, 5).

Reconversión hospitalaria ante la pandemia de COVID-19

Durante la pandemia de COVID-19 las prioridades de los sistemas de salud a nivel mundial cambiaron, dándole prioridad a pacientes con COVID-19, tanto a nivel hospitalario como a nivel de consulta externa (6). En las líneas establecidas para la reconversión hospitalaria por la secretaría de salud en México (7) se establecieron, entre otras medidas, la suspensión de ingresos por condiciones electivas, suspensión escalonada de otros servicios médicos hospitalarios (consulta externa y cirugías programadas), liberación de camas de hospitalización de aquellos pacientes cuya situación de salud no requiriese una intervención inmediata, estuviesen estables o en condiciones de egreso. En las indicaciones de la reconversión hospitalaria también quedó establecido cuáles servicios no podrían suspenderse, tales como: hemodiálisis, quimioterapia, banco de sangre, urgencias, hospitalización por urgencias o procedimientos críticos por padecimientos diferentes a COVID-19, unidad de cuidados intensivos para padecimientos diferentes a COVID-19, laboratorio de análisis clínicos, imagenología, unidad tócoquirúrgica, cirugía sensible a tiempo (oncología), tratamiento sensible a tiempo (ej. bolos de ciclofosfamida). El tratamiento para enfermedades raras no fue incluido específicamente en estos lineamientos (6).

Reconversión hospitalaria y su impacto en enfermedades crónicas y en enfermedades raras

La reconversión hospitalaria ha tenido un fuerte impacto en la atención e identificación oportuna de nuevos pacientes con enfermedades raras o crónicas, así como el tratamiento adecuado de los pacientes previos. En el caso de Cardiología, esta reducción en las derivaciones de pacientes eclipsó la formación en cirugía cardíaca (6). Otro claro ejemplo es en cuanto a la atención de pacientes con cáncer, ya que se observó una disminución notable en el diagnóstico en los Países Bajos después del caos provocado por el brote de COVID-19. De manera similar, se observó una disminución muy pronunciada en los diagnósticos de cáncer de mama entre las mujeres de 50 a 74 años. Se mantuvo por debajo del número esperado de diagnósticos en el estudio de Dinmohamed et al. (8). Los resultados del estudio sobre los programas de cribado del cáncer colorrectal en Australia, Canadá y los Países Bajos reveló que la interrupción a corto plazo para la detección del cáncer colorrectal tendría un impacto notable a largo plazo en la incidencia de cáncer colorrectal y muertes entre 2020 y 2050 (9). Nuevamente, el impacto de la reconversión hospitalaria en enfermedades raras a mediano y largo plazo aún no ha sido estimado.

Algunas enfermedades genéticas han sido identificadas claramente como factor de riesgo para complicaciones de COVID-19 como el caso de Síndrome de Down, facilitando que sean consideradas en listas de comorbilidades y sean vacunados lo antes posible. Al contrario, en enfermedades raras o de baja prevalencia, es mucho más complicado que se tenga el poder estadístico para demostrar si hay un impacto entre la progresión de COVID-19 en ellas y por ello no son tomadas en cuenta en la toma de decisiones en salud pública (10).

Impacto de la pandemia en Enfermedad de Gaucher

La pandemia introdujo también desafíos imprevistos para los pacientes con enfermedades raras, como las enfermedades lisosomales, por ejemplo la enfermedad de Gaucher (EG). La enfermedad de Gaucher (EG) (OMIM 230800, 230900, 231000) es una patología lisosomal autosómica recesiva caracterizada por afectación sistémica y la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida (BGA, EC 3.2.1.45, OMIM 606463), que interviene en la degradación de la glucosilceramida a glucosa y ceramida; el déficit de esta enzima provoca el acúmulo de glucosilceramida en los lisosomas de las células del organismo, particularmente en los macrófagos. (9, 10). La EG se clasifica clínicamente en: tipo 1 (no neuronopático), la forma más común, clínicamente se presenta con bicitopenia, visceromegalia y presencia de enfermedad ósea; tipo 2 (neuronopático agudo), cursa con disfunción del tronco cerebral en el primer año de vida, retroflexiones, estrabismo y rigidez muscular y una rápida progresión hacia la muerte; y tipo 3 (neuronopático crónico o subagudo), caracterizado por la encefalopatía progresiva, asociada a las manifestaciones clínicas del tipo 1, con edad de inicio en la infancia o adolescencia. A nivel mundial, la prevalencia reportada es de 1/40.000 a 1/60.000 individuos en la población general, en la población judía Ashkenazi la prevalencia es tan alta como

1/800 individuos (11). En México aunque la prevalencia estimada es de 1/50.000 (12), solo han sido identificados alrededor de 300 pacientes en el país, y únicamente 130 de ellos reciben terapia de reemplazo enzimático (TRE) con alguna de las tres enzimas disponibles en el país: imiglucerasa (Cerezyme®), velaglucerasa alfa (Vpriv®) o taliglucerasa alfa (Uplyso®). El tratamiento específico de EG revierte con éxito muchas de las manifestaciones sistémicas no neurológicas de la enfermedad. La administración de terapia de reemplazo enzimático o de reducción de sustrato son de amplio uso y su aplicación tiene consideraciones específicas que pueden verse afectadas por aspectos relacionados con la pandemia de COVID-19 (13).

Existen amplias razones científicas que sugieren que las personas con EG podrían tener un mayor riesgo de infección o de complicaciones del SARS-CoV-2. Tanto la EG como la infección con el nuevo coronavirus comparten una afectación del sistema lisosomal y la activación de una respuesta proinflamatoria. En la EG, la acumulación de esfingolípidos inflamatorios e inmunorreactivos y la disfunción lisosomal resultante desencadenan cascadas autoinflamatorias que involucran un amplio espectro de células mieloides, secreción de citocinas/quimiocinas y activación del inflammasoma NLRP3 (11). Las comunicaciones médicas anecdóticas en Europa reportan un número bajo de infecciones por SARS-CoV-2 entre los pacientes seguidos en sus clínicas de Gaucher y aunque aún no se dispone de datos precisos, esto puede sugerir que la vulnerabilidad a la infección no es universal y que existe heterogeneidad en la respuesta entre los pacientes, similar a la observada en la población general. Alternativamente, la población con EG y otras enfermedades lisosomales puede estar más familiarizada con la higiene de rutina y otras medidas para protegerse de la infección (11). Un estudio realizado en 181 pacientes con Enfermedad de Gaucher en Estados Unidos demostró que no había riesgo aumentado para el desarrollo de COVID-19 grave aún en pacientes con compromiso neurológico y pulmonar (EG tipo 3) concluyendo nuevamente que la disfunción lisosomal y los procesos inflamatorios de esta enfermedad modifican la respuesta a la infección viral (12). Es interesante la hipótesis planteada por Zimran et al (2020) sobre el potencial efecto "protector" que los esfingolípidos acumulados en enfermedades lisosomales, como en la EG, puede promover una tolerancia inmune más que un proceso inflamatorio frente a los efectos patofisiológicos que la COVID-19 tiene en el organismo (inflamación crónica, disregula-

ción inmunológica y activación de cascadas de coagulación y fibrinólisis). Probablemente los disturbios bioquímicos intracelulares, particulares para cada enfermedad lisosomal, condicionan ambientes desfavorables para los mecanismos de entrada, tránsito y fusión de SARS-CoV-2 (13).

En México, 85 pacientes con EG tipo 1 (74%) y tipo 3 (26%) con un rango de edad de 3 a 75 años, tratados en el Instituto Mexicano del Seguro Social, la entidad pública con mayor presencia en la atención a la salud y protección social en el país, no dejaron de recibir la terapia de reemplazo enzimático asignado durante la pandemia y a pesar de lo catastrófico que podría ser la infección por COVID-19 no se registraron fallecimientos relacionados con esta infección viral. Aunque no se protocolizó la atención para COVID-19 en el seguimiento y vigilancia de los pacientes, no se documentaron internamientos por COVID-19 grave o eventos que impidiesen las citas de seguimiento (comunicación personal).

Actualmente, al evaluar los factores de riesgo para que los pacientes con EG desarrollen una infección grave por COVID-19, los médicos deben seguir las mismas pautas que para la población general. Cuando un paciente con EG desarrolla COVID-19, es importante que se comunique con su clínica de EG, específicamente para aquellos en terapias de reemplazo enzimático debido al riesgo potencial de interacciones medicamentosas. (14).

Estrategias para una pandemia prolongada en la Enfermedad de Gaucher

Como consecuencia de la conversión hospitalaria algunos pacientes con EG podrían dejar de recibir la terapia de reemplazo enzimático (TRE), debido a desabasto de medicamento o interrupción de los procesos de administración y seguimiento del paciente; otros pacientes podrían no acudir a su centro hospitalario por miedo a contagiarse. La suspensión prolongada de la TRE puede condicionar un impacto a largo plazo de estas enfermedades, la experiencia previa es limitada pero sugiere que aún después de reiniciar la TRE, el deterioro clínico podría no ser completamente reversible o incluso, presentar efectos adversos. (15, 16). Para disminuir el impacto de la pandemia, cada país estableció estrategias diversas para paliar estos efectos. En México, se diseñaron acciones logísticas para disminuir este impacto: seguimiento a través de grupos de expertos en vía remota de acuerdo a la calendarización previa a la pandemia, evaluaciones médicas en el sitio de residencia del paciente para evitar



traslados innecesarios, y en algunos sistemas de salud, infusión en casa.

Sin embargo, otras estrategias no se implementaron o están apenas en vías de serlo, dos de ellas son la telemedicina y la transformación digital. La telemedicina (el uso de tecnologías de comunicación e información para proveer servicios clínicos a distancia) (17) no es de uso generalizado en los sistemas de Salud en México. En los hospitales que ya contaban con servicios de telemedicina, esto permitió que hospitales reconvertidos tuvieran la oportunidad de seguir dando consulta a pacientes con enfermedades crónicas. Pero este tipo de servicios pueden ser de gran utilidad no solo durante el periodo de crisis, ya que su uso generalizado puede ayudar a que la atención médica especializada llegue a lugares remotos, evitando que los pacientes realicen gastos en transporte y hospedaje. Estas estrategias pueden ser particularmente útiles para el seguimiento de pacientes con enfermedades lisosomales, ya que los genetistas y profesionales de la salud que saben tratar este grupo de enfermedades se encuentran principalmente concentrados en centros de tercer nivel (18).

La transformación digital se define como el uso de tecnología y herramientas para mejorar y facilitar el proceso de diagnóstico, consulta, tratamiento, seguimiento e investigación clínica, incluyen: expediente electrónico, uso de celulares, apps, redes sociales, inteligencia artificial (19). Dentro de la transformación digital, no solo se debe pensar en estrategias de consulta a distancia, sino de herramientas que permitan que los grupos de médicos estén en contacto y comunicación con los líderes de grupo y otros colegas. Esto también podría implementarse para que clínicas de segundo o primer nivel de poblaciones remotas puedan estar en contacto con hospitales de tercer nivel y trabajar como equipo multidisciplinar en el seguimiento y tratamiento de pacientes con enfermedades lisosomales. Un ejemplo de transformación digital es el sistema VIDCAST, publicado por Strong et al, nombre que viene de la combinación de palabras en inglés, VIDEO y live CAST (sesión en vivo), donde se evaluó la utilidad de esa plataforma para mejorar los procesos evidenciando que tanto el personal de salud como los líderes de equipo reportaron una buena respuesta con el uso de esta tecnología, se disminuyeron los costos hospitalarios y se mejoró el bienestar del equipo de salud (18).

Vacunación en pacientes con Enfermedad de Gaucher

Las vacunas frente a SARS-CoV-2 han demostrado gran eficacia para disminuir el riesgo de infección y en los estudios clínicos, también han demostrado gran efectividad para prevenir hospitalización y muerte en grandes poblaciones. Hasta el momento no hay estudios que hayan demostrado que los pacientes con enfermedades lisosomales presentan más efectos secundarios que la población general. Por lo que no existe contraindicación actual para recomendar vacunación frente a SARS-CoV-2 a pacientes con enfermedades lisosomales (20). Existen 4 tipos de vacunas contra frente a SARS-CoV-2 según su mecanismo de acción: las de ARNm, las de vector de adenovirus asociado, las de virus atenuado y las de proteínas recombinantes. Las vacunas de ARNm, adenovirus asociado y de proteína recombinante se basan en el mismo principio: introducir la proteína spike o el material genético

necesario para que los ribosomas del hospedero produzcan esa proteína y se generen anticuerpos contra ésta, así cuando se tiene contacto con el virus SARS-CoV-2 ya se tiene memoria y se genera una respuesta inmune. En las vacunas de virus atenuado se inactiva el virus de SARS-CoV-2 por medio físicos o químicos para que pierda la capacidad de replicación pero sin alterar la capacidad de generar anticuerpos. En México, en la actualidad hay 9 vacunas contra COVID-19 aprobadas por Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): 2 de ARNm (BNT162b2 y CX-024414), 4 de vector viral adenoasociado (AZD1222, Gam-COVID-Vac, Ad5-nCoV, Ad26.COV2-S) y 3 de virus inactivado (Coronovac, BBV152, Antígeno SARS-CoV-2) (21). Hasta enero de 2022, la única aprobada para menores de edad es BNT162b2 del laboratorio Pfizer, y solo para mayores de 12 años. En México, los pacientes con EG han sido incluidos en los programas de vacunación con base en grupos de edad y en el caso de los menores de edad, solo el grupo de 12 a 15 años han sido vacunados por comorbilidad (21).

De acuerdo con el artículo de Uri Hamiel et al. específicamente, las vacunas basadas en ARNm son las que deben ser recomendadas por los expertos en EG en comparación con las vacunas basadas en ADN o con vectores de adenovirus asociado debido a su eficacia general, tolerancia y perfiles de seguridad, como se desprende de los ensayos clínicos y experiencia mundial (14).

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 ha tenido un importante impacto en la salud y economía mundial.

Los grupos vulnerables como las personas con enfermedades raras, incluidas las enfermedades lisosomales, han sido grupos particularmente afectados, ya que la salud pública ha tenido que priorizar los hospitales y sistemas de salud a pacientes con COVID-19. Determinar el impacto de alteraciones de vías proinflamatorias en enfermedades lisosomales, permitirá identificar el riesgo específico que los pacientes con estas enfermedades tienen para presentar mayores o menores complicaciones agudas y crónicas. Es prioritario considerar que estos pacientes no pueden suspender su tratamiento e importantemente, recibir la vacunación contra SARS-CoV-2.

Referencias

1. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline--covid-19>
2. Medina-Enríquez MM, Lopez-León S, Carlos-Escalante JA, Aponte-Torres Z, Cuapio A, Wegman-Ostrosky T. ACE2: the molecular doorway to SARS-CoV-2. *Cell Biosci.* 2020 Dec 30;10(1):148.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144.
4. Rodríguez-Díaz CE, Guilamo-Ramos V, Mena L, Hall E, Honermann B, Crowley JS, et al. Risk for COVID-19 infection and death among Latinos in the United States: examining heterogeneity in transmission dynamics. *Ann Epidemiol.* 2020 Dec;52:46–53.e2.

5. Van Dorn A. COVID-19 and readjusting clinical trials. *Lancet.* 2020 Aug 22;396(10250):523–4.
6. Sabetkish N, Rahmani A. The overall impact of COVID-19 on healthcare during the pandemic: A multidisciplinary point of view. *Health Sci Rep.* 2021 Dec;4(4):e386.
7. Documentos-Lineamientos-Reconversion-Hospitalaria.pdf. Versión 5 de Abril, 2020.
8. Dinmohamed AG, Cellamare M, Visser O, de Munck L, Elferink MAG, Westenend PJ, et al. The impact of the temporary suspension of national cancer screening programmes due to the COVID-19 epidemic on the diagnosis of breast and colorectal cancer in the Netherlands. *J Hematol Oncol.* 2020 Nov 4;13(1):147.
9. de Jonge L, Worthington J, van Wifferen F, Iragorri N, Peterse EFP, Lew J-B, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on faecal immunochemical test-based colorectal cancer screening programmes in Australia, Canada, and the Netherlands: a comparative modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;6(4):304–14.
10. Tobór-Świątek E, Sykut-Cegielska J, Bik-Multanowski M, Walczak M, Rokicki D, Kałużny Ł, et al. COVID-19 Pandemic and Patients with Rare Inherited Metabolic Disorders and Rare Autoinflammatory Diseases-Organizational Challenges from the Point of View of Healthcare Providers. *J Clin Med Res [Internet].* 2021 Oct 22;10(21). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10214862>
11. Mistry P, Balwani M, Barbooth D, Burrow TA, Ginns EI, Goker-Alpan O, et al. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Emerging management challenges. *Mol Genet Metab.* 2020 Jul;130(3):164–9.
12. Fierro L, Nesheiwat N, Naik H, Narayanan P, Mistry PK, Balwani M. Gaucher disease and SARS-CoV-2 infection: Experience from 181 patients in New York. *Mol Genet Metab.* 2021 Jan;132(1):44–8.
13. Ballout RA, Sviridov D, Bukrinsky MI, Remaley AT. The lysosome: A potential juncture between SARS-CoV-2 infectivity and Niemann-Pick disease type C, with therapeutic implications. *FASEB J.* 2020 Jun;34(6):7253–64.
14. Hamiel U, Kurolop A, Cohen IJ, Ruhman-Shahar N, Hershkovitz T, Niederau C, et al. Experts' views on COVID-19 vaccination and the impact of the pandemic on patients with Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2021 Oct;195(2):e135–7.
15. Pal S, Bhatia S, Bijarnia-Mahay S, Verma IC, Puri RD. Challenges in Chronic Genetic Disorders: Lessons From the COVID-19 Pandemic. *Indian Pediatr.* 2021 Apr 15;58(4):391–2.
16. Say DS, Ali S, Srinath A, Li BUK, Venkatesh RD. Improve, Adapt, Overcome: How COVID-19 Transformed Inpatient Pediatric Gastroenterology. *Clin Pediatr.* 2021 Dec;60(14):569–73.
17. Chávarri-Guerra Y, Ramos-López WA, Covarrubias-Gómez A, Sánchez-Román S, Quiroz-Friedman P, Alcocer-Castillejos N, et al. Providing Supportive and Palliative Care Using Telemedicine for Patients with Advanced Cancer During the COVID-19 Pandemic in Mexico. *Oncologist.* 2021 Mar;26(3):e512–5.
18. Strong J, Drummond S, Hanson J, Pole JD, Engstrom T, Copeland K, et al. Outcomes of rapid digital transformation of large-scale communications during the COVID-19 pandemic. *Aust Health Rev.* 2021 Dec;45(6):696–703.
19. Iyamu I, Xu AXT, Gómez-Ramírez O, Ablona A, Chang H-J, Mckee G, et al. Defining Digital Public Health and the Role of Digitization, Digitalization, and Digital Transformation: Scoping Review. *JMIR Public Health Surveill.* 2021 Nov 26;7(11):e30399.
20. Pastorino R, Pezzullo AM, Villani L, Causio FA, Axfors C, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Change in age distribution of COVID-19 deaths with the introduction of COVID-19 vaccination. *Environ Res.* 2022 Mar;204(Pt C):112342.
21. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Vacunas COVID 19 autorizadas [Internet]. gob.mx. [cited 2022 Jan 20]. Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/acciones-y-programas/vacunas-covid-19-autorizadas>

UN AÑO DE LAS VACUNAS CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2.

M^a Esther Franco García

Hematóloga. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España
meffrancog@gmail.com

Resumen

Durante estos 2 años desde el descubrimiento del SARS-CoV-2 se han confirmado en España más de 5 millones de casos de COVID-19, con más de 88.000 fallecimientos. En el primer año las farmacéuticas produjeron, con rapidez inusual, vacunas seguras y efectivas contra este virus, cumpliéndose un año ahora del inicio de su administración. Con las 4 vacunas utilizadas hasta ahora en España (Comirnaty de BioNTech Pfizer, Spikevax de Moderna Biotech Spain S.L., Vaxzevria de AstraZeneca AB y Janssen COVID-19 Vaccine de Johnson & Johnson) se han vacunado, hasta diciembre de 2021, más de 38 millones de personas (suponiendo más de 72 millones de dosis administradas), siendo Comirnaty la más utilizada. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actualiza periódicamente la información de farmacovigilancia sobre seguridad de estas vacunas, que han mostrado su efectividad al disminuir de forma importante la incidencia de la infección, la hospitalización y la letalidad en población vacunada. Estas vacunas se han asociado en ocasiones a acontecimientos adversos, en su gran mayoría de escasa repercusión y manejo sencillo, aunque como acontecimientos adversos muy raros se han comunicado algunos de gran repercusión mediática y que han podido alarmar a la población, a pesar de ser lo excepcional. Recientemente se ha identificado la variante ómicron del SARS-CoV-2, sin conocer aún las repercusiones reales que esta variante va a suponer en el curso de la pandemia y también la AEMPS recomendó autorizar Nuvaxovid (de Novavax), la primera de las vacunas contra SARS-CoV-2 basada en proteínas recombinantes.

En la actual situación de incremento de casos de infección, de ingresos hospitalarios y de ocupación de camas de UCI, se requiere un esfuerzo adicional para contener la pandemia, desempeñando un papel principal la vacunación completa y continuar con las medidas de protección individual, incluso las personas con pauta completa de vacunación.

ONE YEAR OF THE VACCINES AGAINST THE SARS-CoV-2 VIRUS.

Abstract

During these 2 years since the discovery of SARS-CoV-2, more than 5 million cases of COVID-19 have been confirmed in Spain, with more than 88,000 deaths. In the first year, the pharmaceutical companies produced, with unusual speed, safe and effective vaccines against this virus; now it is the first year since the beginning of its administration.

With the 4 vaccines that have been used in Spain until December 2021 (Comirnaty from BioNTech Pfizer, Spikevax from Moderna Biotech Spain SL, Vaxzevria from AstraZeneca AB and Janssen COVID-19 Vaccine from Johnson & Johnson) more than 38 million people have been vaccinated (representing more than 72 million doses administered); Comirnaty has been the most used. The AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) periodically updates the pharmacovigilance information on the safety of these vaccines, which have shown their effectiveness in significantly reducing the incidence of infection, hospitalization and mortality in the vaccinated population. These vaccines have sometimes been associated with adverse events, generally of little impact and simple medical management, although some very rare adverse events have been reported with great media impact and have been able to alarm the population, despite being exceptional. The omicron variant of SARS-CoV-2 has been recently identified, and we do not yet know the real repercussions that omicron will have in the course of the pandemic, and recently the AEMPS also has recommended to authorize Nuvaxovid (from Novavax), the first

of the vaccines against SARS-CoV-2 based on recombinant proteins.

In the current situation of increasing cases of infection, hospital admissions and ICU bed occupancy, an additional effort is required to contain the pandemic, working to get the vaccination schedule completed and continuing with individual protection measures, even in people with a full vaccination schedule.

Introducción

En un esfuerzo tecnológico y de desarrollo sin precedentes, tras el conocimiento de los primeros casos de infección por el SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 y la declaración de la pandemia en marzo de 2020, para diciembre de 2020 la industria farmacéutica (contando con el gran esfuerzo económico de muchos países, como Estados Unidos y los países europeos) fue capaz de tener disponibles las primeras vacunas efectivas y seguras contra el SARS-CoV-2. Entre diciembre de 2020 y marzo de 2021 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó las 4 vacunas frente a este virus que, hasta diciembre 2021, son las utilizadas en España.

Tabla 1. Vacunas frente a SARS-CoV-2 utilizadas en España

Vacuna	Obtención	Fecha autorización	Indicación	Administración en España (%)
Comirnaty (BioNTech Pfizer)	ARN mensajero	22/12/2020	≥ 12 años; 5-11 años (formulación pediátrica)	71
Spikevax (Moderna Biotech Spain S.L.)	ARN mensajero	08/01/2021	≥ 12 años	13
Vaxzevria (AstraZeneca AB)	vector vírico	01/02/2021	≥ 18 años	13
Janssen COVID-19 Vaccine (Johnson & Johnson)	vector vírico	15/03/2021	≥ 18 años	3



¿Cómo funcionan estas vacunas?

Comirnaty y Spikevax son vacunas de, diseñadas por ingeniería genética. El ARN mensajero contiene instrucciones para producir proteínas que desencadenen la respuesta inmune contra el virus. Este ARN mensajero no se integra en el ADN del paciente, por lo que no modifica su genoma.

Vaxzevria y Janssen COVID-19 Vaccine son vacunas de vectores víricos. Estos virus (modificados genéticamente para no causar enfermedad) penetran en las células transportando información para producir proteínas que desencadenen la respuesta inmune contra el virus.

Estas 4 vacunas tienen como objetivo producir anticuerpos contra la proteína S (spike) de la superficie del SARS-CoV-2, proteína fundamental para que el virus pueda infectar al hombre.

Casos

Según datos del Ministerio de Sanidad, desde el inicio de la pandemia hasta el 14 de diciembre de 2021, se han confirmado en España 5.366.128 casos de COVID-19, con 88.542 fallecimientos.

Efectividad de las vacunas

Los estudios realizados demuestran la efectividad de las vacunas y su impacto significativo en la disminución de hospitalizaciones y fallecimientos por COVID-19.

Estas vacunas han sido muy efectivas en todos los grupos de edad y sexo, lo que ha disminuido de forma importante la incidencia de la infección, la hospitalización y la letalidad en los grupos poblacionales vacunados. La protección es mayor frente a eventos graves, como la hospitalización y el fallecimiento, donde la reducción del riesgo supera el 90% en la mayoría de los grupos y frente a la infección, reducción del riesgo que oscila entre el 70-90% en vacunados ≥ 12 años.

Dosis de vacunas administradas

Hasta el 12 de diciembre de 2021 se han administrado en España 72.396.742 dosis de vacunas frente a COVID-19, en un total de 38.712.341 personas, de las cuales el 52% han sido mujeres y el 70% del total de edad entre 18 y 65 años. El porcentaje de distribución de las vacunas utilizadas en España hasta esta fecha se muestra en la Tabla 1.

Seguridad de estas vacunas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actualiza periódicamente en su página online la información de farmacovigilancia sobre seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. Conviene

recalcar que los acontecimientos adversos comunicados y registrados (como ocurre con otros tipos de vacunas) no pueden imputarse a las vacunas por el mero hecho de notificarse; sólo lo serán si se confirmara la relación causal con su administración, que no es lo habitual, aunque si es investigado por la AEMPS en todos los casos notificados.

Hasta el 12 de diciembre de 2021, según recoge el 11º informe de farmacovigilancia sobre vacunas COVID-19, en España se han notificado y registrado 53.407 acontecimientos adversos (74 notificaciones/100.000 dosis administradas), consistiendo la inmensa mayoría en fiebre, dolor en zona de vacunación, cefalea, mareos, mialgias, artralgias, malestar, fatiga, náuseas, linfadenopatía, as-tenia y escalofríos; todos estos síntomas de manejo sencillo. El 74% de las notificaciones fueron en mujeres y el 87% en personas de 18 a 65 años. De todas las notificaciones, 10.522 fueron graves, falleciendo 362 de estos pacientes, sin que haya podido concluir (tras investigación) que estos fallecimientos sean a causa de la vacuna, porque podrían deberse por causa de patologías previas o ser muertes esperables (en España fallecen unas 1.386 personas / día por diversas causas, según el INE).

Hasta esta fecha, en España, el número de acontecimientos adversos comunicados con cada vacuna están reflejados en la tabla 2.

Si bien las notificaciones más frecuentes con las 4 vacunas son las ya mencionadas, otros acontecimientos adversos muy raros (definidos como aquellos que pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 personas vacunadas) se han estudiado, teniendo en muchos casos una amplia difusión en los medios de comunicación, lo que ha causado mucha confusión y temor innecesarios en la población, dada su bajísima frecuencia.

Algunos de estos acontecimientos adversos muy raros han sido incluidos en las fichas técnicas de las respectivas vacunas, pero en muchas otras ocasiones no existe suficiente evidencia de la relación causal con la vacuna. Algunos de los acontecimientos adversos muy raros que han mostrado posible relación con las vacunas quedan enumerados en la tabla 3.

Desde la AEMPS se recomendó a los profesionales sanitarios prestar atención a la posible aparición de signos o síntomas de hemorragia o trombosis y explicar a las personas vacunadas con Vaxzevria o con Janssen COVID-19 Vaccine que deben acudir a Urgencias en caso de aparición de estos síntomas.

Está contraindicada la administración una 2ª dosis de Vaxzevria en personas que hayan sufrido trombosis con trombocitopenia tras la 1ª dosis y en personas con antecedentes de síndrome de fuga capilar sistémica.

Tabla 3. Vacunas y acontecimientos adversos muy raros (menos de 1 caso/10.000 vacunados).

Vacuna	Tipo de acontecimiento adverso "muy raro"
Comirnaty	erupción cutánea
	prurito
	urticaria
	inflamación localizada en zona de inyección de relleno con ácido hialurónico en la cara miocarditis y/o pericarditis (mayoría de casos en varones jóvenes y con evolución favorable)
	eritema multiforme
	parestesias/hipoestesias
	letargia
	disminución del apetito
	sudoración nocturna
	Spikevax
Vaxzevria	reacciones alérgicas de anafilaxia e hipersensibilidad
	trombosis en lugares poco habituales (senos venosos cerebrales o venas esplánicas) junto a trombocitopenia
	trombocitopenia aislada
	síndrome de fuga capilar
	urticaria y angioedema
	trombocitopenia inmune
	trombosis de senos venosos cerebrales sin trombocitopenia.
	trombosis en lugares poco habituales (senos venosos cerebrales o venas esplánicas) junto a trombocitopenia
	trombocitopenia aislada
	síndrome de fuga capilar
síndrome de Guillain-Barré	
Janssen COVID-19 Vaccine	parestesias
	tinnitus
	vómitos
	diarrea
	trombocitopenia inmune
	tromboembolismo venoso
	mielitis transversa
	vasculitis cutánea de pequeño vaso

COVID-19 Vaccine Janssen está contraindicada en personas que hayan sufrido con anterioridad síndrome de fuga capilar.

Tras la evaluación de los datos disponibles en la fecha citada, no hay evidencia de que alguna de estas 4 vacunas frente a la COVID-19 se asocie al síndrome inflamatorio multisistémico, ni a trastornos menstruales.

Beneficios de la vacunación

Recientemente se ha comenzado a vacunar a los niños, porque los estudios han demostrado que una pauta de vacunación frente a la COVID-19 con 2 dosis de Comirnaty de 10 µg cada dosis (un tercio de la dosis de adulto) administradas con 21 días de diferencia

Tabla 2. Vacunas administradas en España, número de dosis y acontecimientos adversos

Vacuna	Nº acontecimientos adversos	Nº dosis	Nº considerados graves
Comirnaty	30.479	51.219.689	6.022
Spikevax	8.893	9.408.053	1.322
Vaxzevria	12.503	9.791.385	2.758
Janssen COVID-19 Vaccine	1.451	1.977.615	386

es segura, inmunogénica y eficaz en niños de 5 a 11 años.

Así, las vacunas contra la COVID-19 han demostrado seguridad y eficacia y ayudan a protegernos de varios modos:

- Reducen la posibilidad de enfermar gravemente, incluso si se contrae la COVID-19; reduciendo las posibilidades de hospitalización y disminuyendo el riesgo de muerte por la infección.
- También son muy eficientes para prevenir la COVID-19.
- Aumentan la cantidad de personas de la comunidad protegidas contra el contagio de COVID-19, dificultando su propagación y por ello disminuyendo posibles nuevas mutaciones que puedan hacer que SARS-CoV-2 escape a las vacunas disponibles.
- Al disminuir las personas que desarrollan síntomas y las que enferman gravemente, no se satura el sistema sanitario ni se colapsan las UCIs.

Así, es importante saber que la aparición de los acontecimientos adversos más infrecuentes descritos es lo excepcional, y que los estudios en las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 han mostrado su eficacia en la prevención de la transmisión y en reducir el riesgo de hospitalización y muerte debida a la COVID-19, siendo actualmente el método disponible que nos permite a la vez mantener la actividad laboral y una cierta actividad social y a la vez controlar la pandemia. Pero no debemos olvidar que, aunque las vacunas contra la COVID-19 funcionan bien, no son 100 % eficaces, en muchas ocasiones por las características de la persona vacunada. Como la vacuna aisladamente puede no ser suficientemente efectiva, no hemos de abandonar las medidas de protección individual como mascarilla, higiene de manos y distancia social.

Situación actual

Transcurrido este primer año con disponibilidad de vacunas, y aunque el porcentaje de población vacunada es de los más elevados de Europa, la identificación reciente de la variante ómicron del SARS-CoV-2 ha incrementado la expansión de la pandemia también en España.

Ómicron fue identificada en Botswana a principios de noviembre de 2021 y notificada a la Organización Mundial de la Salud desde Sudáfrica el 24 de noviembre de 2021, que la designó como una variante de preocupación. Ómicron agrupa una gran cantidad de mutaciones ya identificadas previamente, de las cuales al menos 32 ocurren en la proteína Spike (la variante delta tenía 16 mutaciones a ese nivel), además de en otras proteínas como NSP12 y NSP14, que son esenciales para la replicación viral. Estas mutaciones hacen a ómicron al menos 3 veces más contagiosa que el SARS-CoV-2 original y parece que también más que la variante delta.

Se está analizando si ómicron causa enfermedad más grave y/o infecciones más prolongadas o si además es posible que provoque más casos de infección prolongada sin síntomas en personas sanas y con ello facilite la propagación del virus. También se está estudiando si las mutaciones en las proteínas NSP12 y NSP14 del virus le confieren una mayor tasa de mutación y si esta variante puede evadir eficazmente la inmunidad del huésped. Además se está investigando

si las vacunas actuales (basadas en la cepa original del SARS-CoV-2) protegen contra ómicron, o al menos si protegen contra la enfermedad grave. Los resultados de estas investigaciones empezarán a estar disponibles en las próximas semanas.

A fecha de 20 diciembre 2021, la EMA ha recomendado autorizar la comercialización de Nuvaxovid, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Novavax, en ≥ 18 años, siendo la primera de estas vacunas basada en proteínas recombinantes, tecnología con la que ya existe amplia experiencia en campañas de vacunación. Esta autorización se produce tras valorar su adecuada eficacia (aunque aún no se conocía la variante ómicron a la realización de los ensayos clínicos) y seguridad en más de 45.000 participantes. Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos fueron generalmente leves o moderadas, de un par de días de duración, siendo las más comunes dolor en el lugar de inyección, cansancio, dolor muscular, cefalea, malestar general, dolor articular, náuseas y vómitos.

Ante este panorama, con la actual situación de incremento de los casos de infección, de ingresos hospitalarios y de ocupación de las camas de UCI, y visto que la aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2 es frecuente, se requiere un esfuerzo adicional para mantener a salvo la infraestructura de salud pública, fomentando una tasa de vacunación completa lo más elevada posible y medidas de protección individual junto a distanciamiento social que proporcionen protección a la población, y en especial a los grupos de pacientes inmunodeprimidos (los más susceptibles a la infección).

La situación actual requiere del esfuerzo conjunto de gobiernos, industria farmacéutica y de biotecnológica, servicios de salud

y agentes sociales para contener esta pandemia, pero sin olvidar la importancia de las insustituibles medidas que todos y cada uno de nosotros hemos de adoptar a nivel personal, para evitar contagiarnos y expandir la pandemia, incluso aunque nos hayan administrado la pauta completa de vacunación.

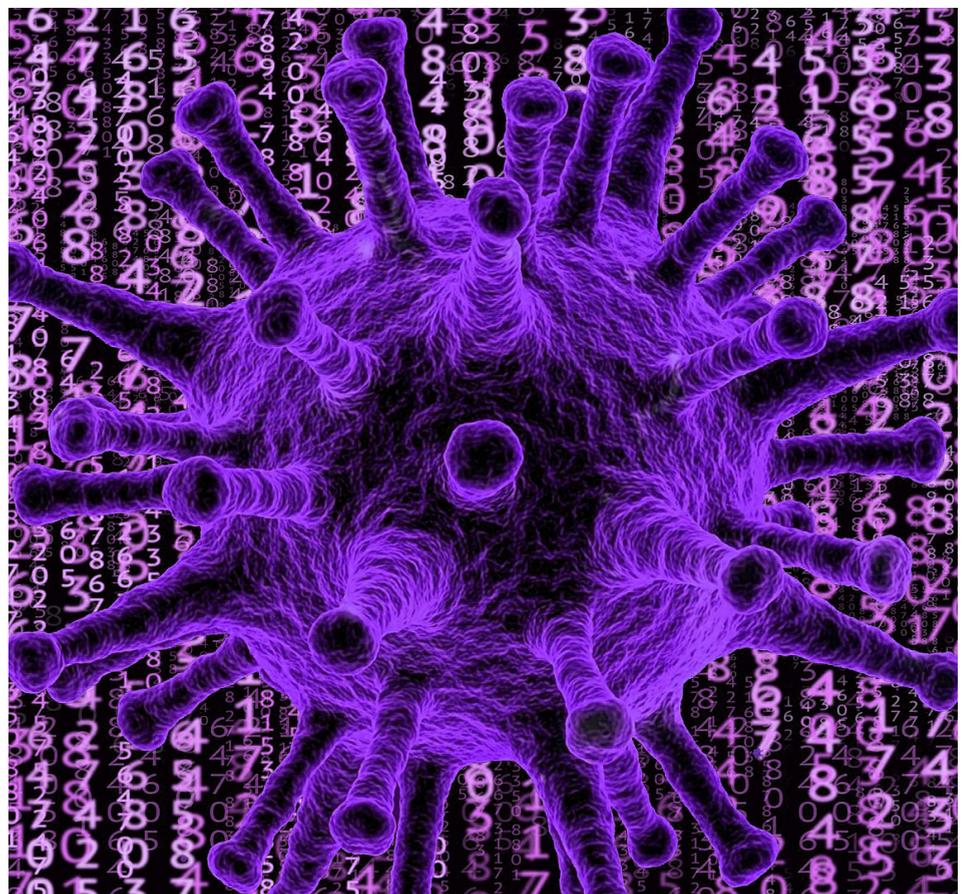
Fuentes consultadas

<https://www.aemps.gob.es/acciones-informativas/boletines-de-la-aemps/boletin-mensual-de-farmacovigilancia/>

Gao SJ, Guo H, Luo G. Omicron variant (B.1.1.529) of SARS-CoV-2, a global urgent public health alert. *J Med Virol.* 2021 Nov 30; accepted article. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.27491>

Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, et al., for the C4591007 Clinical Trial Group.

Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *NEJM.* 2021 Nov 9; online first. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2116298>



TRANSCRIPCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES PUBLICADAS POR EL EWGGD

(<https://www.ewggd.com>)

Programa de vacunación para COVID-19 en pacientes con la enfermedad de Gaucher

El EWGGD y la IGA están junto a la comunidad de pacientes de enfermedad de Gaucher en este momento difícil de la pandemia de COVID-19, y apoyan firmemente el programa de vacunación para COVID-19 y esperan que cualquier paciente al que se le ofrezca la vacunación acepte la oferta.

La vacunación se considera segura para todos los pacientes con la enfermedad de Gaucher, así como para todos los demás trastornos metabólicos hereditarios. Las vacunas actuales no contienen ningún virus SARS-CoV-2 vivo y no contienen ningún producto animal ni huevo.

La vacunación puede realizarse con un proceso similar al aconsejado para la población general, y no es necesario acudir al centro de referencia especializado en EG para vacunarse.

Los pacientes de edad avanzada, los pacientes esplenectomizados y los pacientes con comorbilidades, como la diabetes o el asma grave, pueden ser más vulnerables y tener un alto riesgo de sufrir complicaciones de COVID-19. Por lo tanto, se les debe ofrecer la vacunación en la fase más temprana del programa.

Los efectos secundarios de la vacunación son leves y no deberían durar más de unos días o una semana, como por ejemplo:

I. Dolor en el brazo donde se ha aplicado la aguja

II. Sensación de cansancio

III. Dolor de cabeza

IV. Sensación de dolor muscular

No existe ninguna razón para que los efectos secundarios de la vacunación en pacientes con la enfermedad de Gaucher u otros trastornos metabólicos hereditarios sean más intensos.

Se aconseja que cualquier persona con una reacción alérgica importante a una vacuna -como un historial de reacción anafilactoide o aquellos a los que se les ha aconsejado llevar un autoinyector de adrenalina- no se vacunen en este momento. Se le preguntará sobre las reacciones alérgicas cuando acuda a vacunarse, y el enfermero/médico/farmacéutico determinará si es seguro que siga adelante con la vacunación.

No se conoce que las vacunas actuales interactúen con ningún medicamento. Para los pacientes que reciben tratamiento enzimático sustitutivo (TES) se deben considerar algunos principios básicos:

- 1. Debido a que algunas personas tienen reacciones a las vacunas (ligero aumento de la temperatura, dolores musculares, dolor en el brazo, sensación de gripe), entonces es mejor esperar 3 días (hasta que estos síntomas se alivien) después de la vacunación de COVID antes de recibir la siguiente infusión de TES.*
- 2. Si las franjas horarias para la vacunación contra la COVID son muy limitadas, es mejor aceptar la oferta de vacunación y acordar el retraso o la ausencia de la infusión de TES esa semana si es necesario.*
- 3. No obstante, no hay problema en vacunar contra la COVID el día después de la infusión de TES, siempre que se sienta bien.*

Después de la vacunación, la mayoría de las personas estarán protegidas contra los síntomas de COVID-19. Sin embargo, existe la posibilidad de contraer COVID-19 incluso después de la vacunación. Por estas razones, es importante que TODOS sigan las normas de distanciamiento social, lleven la cara cubierta en público y se adhieran a las medidas locales de restricción.

Algunos de ustedes habrán visto preguntas en las redes sociales por la similitud de los nombres de los adenovirus (AAV), que se utilizan en la terapia génica, y las vacunas basadas en adenovirus.

Sin embargo, los dos tipos de virus son completamente diferentes entre sí y no comparten ningún gen o proteína. Una vacuna basada en adenovirus no producirá anticuerpos que puedan reaccionar con el AAV y, por lo tanto, no tendrá ningún efecto sobre la posibilidad de que una persona pueda participar en un ensayo de terapia génica con un vector AAV.

Transcripción realizada por el Comité Editorial de *en-LISOS*

LA VISIÓN DEL EPIDEMIÓLOGO ANTE LA PANDEMIA Y EL FUTURO

Ignacio de Blas Giral

Profesor Titular de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Departamento de Patología Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza

deblas@unizar.es

Resumen

Una de las principales amenazas para las poblaciones humanas y animales es la emergencia de patógenos con potencial pandémico que puedan ocasionar un alto impacto sanitario y económico. En consecuencia, es importante conocer el origen de estos patógenos emergentes y establecer programas que permitan su detección precoz. Así mismo es importante que el sistema sanitario cuente con sistemas de gestión de la información para determinar la evolución de los casos y estimar la efectividad de las medidas preventivas planteadas, que pueden ir desde estrategias estrictas generalistas hasta la aplicación de medidas específicas adaptadas al contexto epidemiológico.

THE EPIDEMIOLOGIT'S VIEW OF THE PANDEMIC AND THE FUTURE.

Abstract

One of the main threats to human and animal populations is the emergence of pathogens with pandemic potential that can have a high health and economic impact. Consequently, it is important to know the origin of these emerging pathogens and to establish programmes for their early detection. It is also important for the health system to have information management systems in place to determine the evolution of cases and to estimate the effectiveness of the preventive measures proposed, which can range from strictly generalist strategies to the application of specific measures adapted to the epidemiological context.

Introducción

En los dos últimos años hemos asistido a la brusca aparición de un nuevo patógeno que ha trastocado nuestra vida diaria en menor o mayor medida. Desde mi punto de vista como epidemiólogo veterinario quizás lo menos relevante sea el patógeno responsable, aunque lógicamente sus características condicionan el curso de la pandemia.

En esta reflexión personal y profesional sobre los elementos principales que determinan la gestión de una pandemia me referiré en múltiples ocasiones a SARS-CoV-2, el betacoronavirus responsable de la Covid-19, pero también a otros patógenos que presentan diferencias significativas y que plantean distintos escenarios pandémicos pasados, presentes y futuros.

Origen de las pandemias

Empecemos por el principio, es decir, por identificar el lugar y el momento en el que hace su aparición el patógeno desencadenante de la pandemia.

En el caso de Covid-19 se trata de un betacoronavirus denominado SARS-CoV-2 de claro origen zoonótico (como el 75% de los patógenos emergentes que afectan a la salud humana), aunque se hayan planteado sospechas sobre una manipulación en laboratorio y su posterior liberación (intencionada o accidental). Sin ánimo de polemizar sobre ese asunto, hay que tener en cuenta que en la inmensa mayoría de patógenos que han aparecido en las últimas décadas ha sido completamente imposible localizar su origen con exactitud. Quizás la excepción fueran otros dos betacoronavirus humanos: SARS-CoV-1 con la identificación del virus en civetas o de MERS-CoV en dromedarios.

En el resto de patógenos emergentes (en su mayoría virus) la investigación sobre su origen es mucho menos concluyente y tras años de estudio se ha logrado identificar variantes próximas en determinadas especies animales y/o se ha determinado el momento del salto zoonótico realizando estudios filogenéticos.

Curiosamente hasta principios del siglo XXI había un consenso casi generalizado de que la siguiente pandemia sería causada por un influenza virus tipo A, al igual que había ocurrido previamente en 1918 con la llamada gripe española (cepa H1N1), la gripe asiática de 1957 (cepa H2N2) y la gripe de Hong-Kong de 1968 (cepa H3Nx), todas ellas de origen aviar y para terminar con la pandemia de gripe de 2009 causada por una cepa H1N1 originada como fruto de la recombinación en ganado porcino de cepas H1N1 porcinas y aviarias (tanto norteamericanas como euroasiáticas) y una cepa H3N2 humana (1). Y es que el gran problema con los influenza virus no es sólo su gran capacidad de mutación (como ocurre habitualmente con los virus ARN) con la consiguiente deriva genética que le permite adaptarse progresivamente a distintas especies animales, sino que además la segmentación de su genoma permite la recombinación cuando se produce la coinfección de diferentes cepas en un mismo individuo (y eso suele ocurrir especialmente en los cerdos). A ello hay que añadir que las aves acuáticas migratorias son reservorios de la práctica totalidad de virus de gripe conocido, con la excepción de los Influenzavirus H17N10 y H18N11 aislados en murciélagos (2).

Y precisamente los murciélagos han sido el origen de las tres epidemias causadas por coronavirus en el siglo XXI. En primer lugar, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) iniciado en China en 2002 con la participación de civetas como hospedadores intermedios en su salto zoonótico a los humanos, y el síndrome respiratorio de

Oriente Medio originado en Arabia Saudí en 2012 con los dromedarios actuando como hospedadores intermedios (3). En el caso de Covid-19 parece claro que el reservorio original se encuentra en murciélagos de herradura, pero no ha sido posible hasta el momento localizar el hospedador intermediario que propició el salto zoonótico (spillover) en esta ocasión. Por otra parte, se ha sugerido que la gripe rusa de 1889 pudo ser una pandemia producida por el betacoronavirus OC43 (actualmente considerado endémico estacional) que en ese momento se originó a partir del coronavirus bovino BCov que a su vez habría saltado desde los roedores (3,4).

Vemos que un elemento común en la emergencia de estas enfermedades con potencial pandémico es la presencia del virus originario en poblaciones silvestres de animales. En el caso de la gripe son las aves acuáticas silvestres migratorias las que presentan un doble riesgo por ser reservorios de todas las cepas de gripe A conocidas (con el consiguiente riesgo de recombinación), pero también por su comportamiento migratorio que puede trasladar el virus a cientos y miles de kilómetros de distancia. Los otros dos grupos de animales que se comportan como reservorio natural de cientos de patógenos con potencial zoonótico son roedores (ratas y ratones) y murciélagos. Ambos tienen características en común que los hacen especialmente peligrosos: su sistema inmune es muy potente y es capaz de tolerar de forma asintomática infecciones por múltiples patógenos, viven en grandes colonias lo que favorece la transmisión y recirculación de los patógenos y por último conviven estrechamente con el ser humano y otras especies animales (aunque a veces pasen desapercibidos) tanto en el medio rural como urbano. Eso los convierte en los candidatos ideales como potencial origen de futuras pandemias, como lo evidencian enfermedades transmitidas por murciélagos a cerdos y humanos como los virus Nipah y Hendra (5), o los hantavirus zoonóticos procedentes de roedores.

Mención aparte merecerían las arbovirosis (Zika, Dengue, fiebre de West Nile...) y otras enfermedades vectoriales (leishmaniosis, malaria...) cuyo impacto en zonas tropicales es constante a lo largo de todo el año y cuya incidencia aumenta progresivamente en zonas templadas debido al progresivo calentamiento global que se está registrando.

Ante estas circunstancias se pone de relieve la necesidad de reforzar el enfoque One Health (Salud Global) en la vigilancia epidemiológica de poblaciones animales silvestres y domésticos con el fin de detectar precozmente la presencia de potenciales patógenos zoonóticos y adoptar medidas de control de las poblaciones de reservorios animales y de vectores.

Evolución epidémica

Una vez que un nuevo patógeno hace su aparición en una población (humana o animal) suele producirse una primera fase silenciosa donde la presencia del patógeno no se hace patente por distintos motivos, o bien el patógeno está todavía en fase de adaptación al nuevo hospedador, o bien porque el cuadro clínico que se produce se atribuye a otras enfermedades ya existentes en la población.

Es necesaria una actitud proactiva de los profesionales sanitarios con dedicación clínica (e incluyo específicamente en este colectivo a los veterinarios) para buscar nuevos agentes etiológicos ante desviaciones de la presentación clínica habitual, pero también es preciso un enfoque basado en vigilancia epidemiológica sindrómica que permita detectar el incremento anormal de determinados síntomas genéricos (fiebre, tos, diarrea...), consumo de medicamentos, rendimiento productivo o consultas médicas en una población con el fin de desencadenar una investigación epidemiológica que permita detectar precozmente la transmisión de un nuevo patógeno en la población estudiada (6).

Hay que tener en cuenta que, a diferencia de lo que ocurre con enfermedades ya establecidas en la población y/o detectadas en otras regiones del mundo, en el caso de enfermedades emergentes no se dispone de pruebas diagnósticas específicas para la detección de sus agentes etiológicos y hay que desarrollar una investigación laboratorial orientada a la detección de esos nuevos patógenos combinando análisis histopatológicos, microscopía electrónica, cultivos bacteriológicos y virológicos en medios genéricos y específicos, secuenciación genética...

Los grandes avances biotecnológicos registrados en las últimas décadas han revolucionado los métodos de diagnóstico y detección precoz que permiten una caracterización rápida del patógeno y el diseño de pruebas diagnósticas sensibles y específicas (como la PCR) que se puedan utilizar a gran escala. En el caso de SARS-CoV-2 tenemos un claro ejemplo de la gran capacidad diagnóstica que disfrutamos en la actualidad. En apenas unas semanas tras la detección de los primeros casos de Covid-19 en China ya se disponía de la secuencia completa del virus y se habían diseñado cebadores específicos para la realización de pruebas PCR.

En la pandemia de SARS-CoV-2 hemos asistido por primera vez al seguimiento casi en tiempo real de la deriva genética de las distintas variantes del coronavirus con un seguimiento exhaustivo de las mutaciones presentadas y su distribución espacio-temporal (7). Además, en el caso de SARS-CoV-2 la caracterización de las distintas variantes y linajes está teniendo especial relevancia en la gestión de la pandemia ya que los cambios registrados en el genoma viral están asociados con la transmisibilidad y la patogenicidad del virus.

Pero además del seguimiento de la deriva genética del SARS-CoV-2, otro de los hitos que han caracterizado la pandemia de Covid-19 ha sido caracterización y publicación de la evolución diaria de casos y enfermos basada en sistemas censales de información sanitaria. Sin duda ha sido un desafío a nivel de gestión de datos sanitarios y que a pesar de la cantidad de información proporcionada hay que considerar algunos requisitos clave (representatividad, concordancia de métodos diagnósticos, fiabilidad diagnósti-

ca, notificación inmediata, estratificación de datos...) para que esta valiosa información pueda servir como base para una correcta toma de decisiones.

Habría que hacer algunas consideraciones sobre distintas situaciones acontecidas durante el seguimiento epidemiológico de esta pandemia, con el fin de evitarlas y corregirlas en el futuro. En primer lugar, sería importante distinguir entre las curvas epidémicas de infectados (realmente casos positivos) y de enfermos. Es excepcional que se registren a nivel poblacional los individuos infectados/positivos en base a una detección en individuos sintomáticos seguida de un rastreo de contactos estrechos. El problema es que durante la primera onda epidémica los casos notificados correspondieron en su mayoría a personas con cuadro clínico moderado o grave debido a limitaciones en la capacidad diagnóstica sufridas en los primeros meses de la pandemia; mientras que en ondas sucesivas se ha combinado el uso de diagnósticos directos basados en PCR y en detección de antígenos que presentan diferentes sensibilidades y especificidades, de manera que un uso excesivo de las pruebas de antígenos (con menor sensibilidad) podrían haber subestimado la incidencia real. Por otra parte, el cambio radical en el enfoque diagnóstico registrado en enero de 2022 con el uso generalizado de autotest de antígenos y la drástica reducción de los programas de rastreo de contactos estrechos ha afectado notablemente a la comparabilidad de resultados entre distintas ondas epidémicas.

Sin embargo, lo habitual en la mayoría de enfermedades es estudiar la evolución de los enfermos y especialmente aquellos que requieren hospitalización. En este caso los sesgos anteriormente comentados se reducen notablemente, pero con la desventaja de que la esa curva de enfermos graves que requieren hospitalización presenta una demora con respecto a la curva epidémica de la infección.

A corto-medio plazo este sistema de seguimiento censal de los positivos (con el sesgo adicional que conlleva la autonotificación de casos) debe evolucionar hacia un sistema de vigilancia mixto en el que se combine una

red de centinelas en Atención Primaria y un registro de hospitalizaciones de casos graves, como el utilizado en el Sistema de Vigilancia de la Gripe y otros virus respiratorios en España (SVGE) (8).

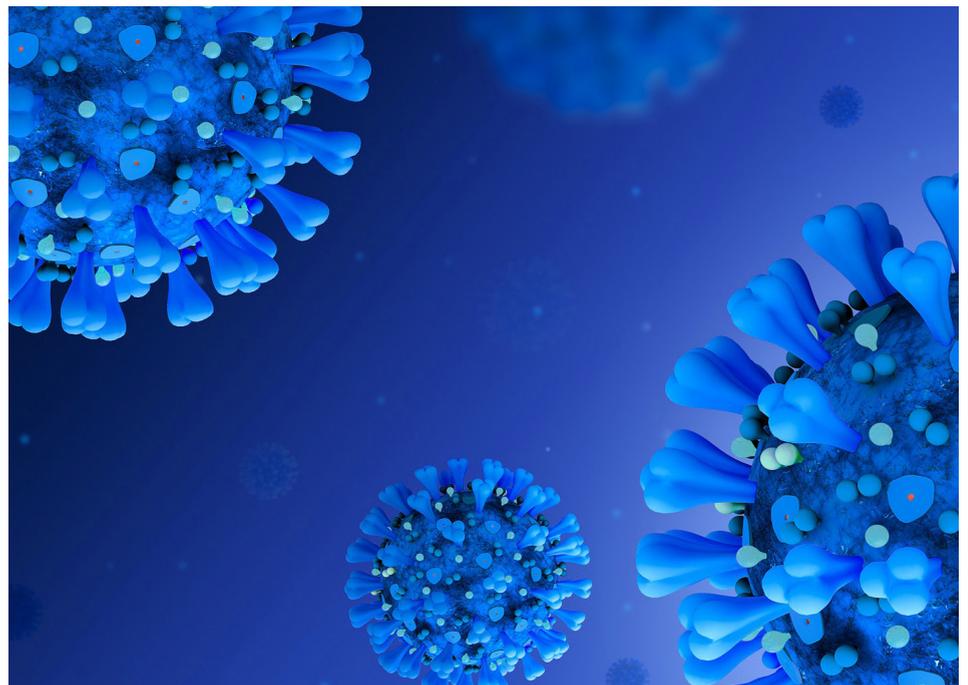
Medidas preventivas y política sanitaria

El tercer punto que se aborda en este trabajo corresponde a la instauración de medidas de control para limitar la propagación de los patógenos y minimizar su impacto sanitario.

Uno de los pioneros de la medicina preventiva en el ámbito veterinario fue Giovanni Maria Lancisi (1654-1720), médico personal de Inocencio XI y Clemente XI, que en su libro "De bovilla peste" (1715) propuso doce estrictas medidas de control de la peste bovina (causada por un Morbillivirus del que derivó el virus del sarampión humano) entre las que se incluían el sacrificio de enfermos y sospechosos, la restricción en el movimiento de animales, la instauración de cuarentenas, la desinfección de alojamientos y la destrucción y el enterramiento de cadáveres y del material contaminado. A pesar de la eficacia demostrada por el plan en los estados papales, éste fue ignorado en el resto de Europa hasta que en 1774 volvió aplicarse con éxito en Francia (9). Hay que resaltar que la peste bovina fue la segunda enfermedad erradicada por el hombre en 2011 (después de la viruela en 1980).

Ante un patógeno emergente que cursa con cuadros clínicos graves y muertos, la estrategia recomendada es la instauración lo más precoz posible de medidas radicales que minimicen la transmisión del patógeno en la población, llegando al confinamiento domiciliario estricto de la población (y al sacrificio inmediato de todos los animales en el caso de enfermedades de gran relevancia como las pestes porcinas clásica o africana o la influenza aviar altamente patógena).

Conforme se avanza en el conocimiento de la enfermedad (y del patógeno que la causa) y aumenta la disponibilidad de métodos diagnósticos y mejoran los protocolos terapéuticos, se puede ir evolucionando hacia programas de control menos traumáticos en



los que priman los programas de rastreo de infectados (basados en diagnósticos en individuos sintomáticos con identificación de contactos estrechos y controles aleatorios combinados), establecimiento de aislamiento de positivos y cuarentenas de contactos, restricciones de movimientos, reducción de aforos y horarios de apertura de comercios, hostelería... También hay que valorar la efectividad de medidas de carácter individual con otras a nivel colectivo.

En este sentido llama la atención el diferente enfoque llevado a cabo desde hace más de 100 años con las enfermedades transmitidas por el agua (waterborne diseases), y cómo las continuas epidemias de cólera cambiaron el paradigma de las prácticas higiénicas a nivel individual y colectivo desde finales del siglo XIX, mientras que tras varias pandemias mundiales de enfermedades respiratorias no han propiciado que se instauren prácticas higiénico-sanitarias similares para evitar la transmisión aerógena de patógenos (airborne diseases).

Desde el punto de vista individual, se ha conseguido minimizar notablemente la incidencia de enfermedades gastrointestinales con el filtrado y posterior hervido del agua de consumo doméstico, mientras que su equivalente en enfermedades respiratorias sería el uso de mascarillas faciales protectoras que sólo estaba normalizado en países del sudeste asiático, en especial Japón donde su utilización comenzó a partir de la pandemia de gripe española de 1918 y ha sido promovida por las autoridades sanitarias de manera que en la actualidad se considera un gesto de respeto hacia familiares, compañeros de trabajo y resto de ciudadanos (10). A nivel colectivo, hace más de un siglo que es impensable vivir en una localidad donde no exista un sistema de depuración y potabilización del agua de consumo, y sin embargo no se plantean de forma generalizada medidas equivalentes para el control de enfermedades de transmisión aerógena, como sistemas de ventilación, aplicación de filtros HEPA y/o tratamiento con rayos ultravioletas tipo C (UV-C). Curiosamente en el ámbito de la producción animal intensiva de cerdos, pollos y gallinas son habituales los sistemas de control ambiental mediante ventilación natural o forzada monitorizados mediante sensores de temperatura, humedad y gases como CO₂ y NH₄. Estos sistemas logran un doble objetivo: reducir la incidencia de enfermedades respiratorias y mejorar el bienestar animal, y por ello resulta sorprendente que no se hayan adoptado sistemas similares en espacios cerrados donde las personas realizan actividades colectivas.

Por supuesto el desarrollo de vacunas frente a una enfermedad emergente supone un salto cualitativo significativo en los programas de control de la enfermedad, aunque es una medida que debe combinarse con el resto de estrategias comentadas para garantizar su máxima efectividad. En el caso de SARS-CoV-2 hemos tenido la fortuna de disponer en un tiempo récord de vacunas efectivas, aunque no lo suficiente como para cortar la transmisión del coronavirus.

Se necesitan nuevas vacunas y vías de administración que permitan adoptar distintas estrategias vacunales en función del contexto epidemiológico. Quizás las vacunas frente a la poliomielitis sean uno de los mejores ejemplos, ya que existen vacunas inactivadas de administración intramuscular (Salk) y vacunas atenuadas de administración oral (Sa-

bin). Las primeras ofrecen mucha seguridad, pero no son capaces de cortar la transmisión de los poliovirus, mientras que las segundas anulan prácticamente la eliminación del poliovirus salvajes por las heces evitando nuevos contagios, aunque presentan un riesgo de causar poliomielitis vacunal (11). La aplicación de ambas vacunas según el contexto epidemiológico ha permitido la erradicación mundial de los poliovirus tipo 1 y 2, quedando sólo Pakistán y Afganistán como países con casos declarados de polio tipo 3.

Conclusión

La adecuada gestión sanitaria de una pandemia debe iniciarse en la instauración de programas de vigilancia epidemiológica en poblaciones animales que actúan como potenciales reservorios de patógeno zoonóticos emergentes. Dado que el riesgo cero no existe, una vez iniciado una epidemia hay que limitar su extensión con medidas preventivas generalistas estrictas y hacer un seguimiento exhaustivo de su evolución hasta que se dispone de herramientas específicas para el control de la epidemia. Es por tanto completamente necesario abordar la gestión de futuras pandemias desde un enfoque One Health.

Referencias

- 1.- Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. *Nature*, 2009; 459: 931-39. doi: 10.1038/nature08157
- 2.- Wu Y, Wu Y, Tefsen B, Shi Y, Gao GF. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11. *Trends in Microbiology*, 2014; 22: 183-91. doi: 10.1016/j.tim.2014.01.010
- 3.- Decaro N, Lorusso A. Novel human coronavirus (SARS-CoV-2): A lesson from animal coronaviruses. *Veterinary Microbiology*, 2020; 24: 108693. Doi: 10.1016/j.vetmic.2020.108693
- 4.- Brüssow H, Brüssow L. Clinical evidence that the pandemic from 1889 to 1891 commonly called the Russian flu might have been an earlier coronavirus pandemic. *Microbial biotechnology*, 2021; 14: 1860-70. Doi: 10.1111/1751-7915.13889
- 5.- Organización Internacional de Sanidad Animal (OIE). Capítulo 3.1.14. Enfermedades de Nipah y Hendra. 2018. Disponible en URL: https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Health_standards/tahm/3.01.14_HENDRA_&_NIPAH.pdf
- 6.- Mandl KD, M Overhage JM, Wagner MM, Lober WB, Sebastiani P, Mostashari F, Pavlin JA, Gesteland PH, Treadwell T, Koski E, Hutwagner L, Buckeridge DL, Aller RD, Grannis SG. Implementing Syndromic Surveillance: A Practical Guide Informed by the Early Experience. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2004; 11:141-50. doi: 10.1197/jamia.M1356
- 7.- Nextstrain.org. Genomic epidemiology of novel coronavirus. 2022. Disponible en URL: <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global>
- 8.- Instituto de Salud Carlos III. Sistema de Vigilancia de la Gripe. 2022. Disponible en URL: <https://vgripe.isciii.es/>
- 9.- Klaassen Z, Chen J, Dixit V, Tubbs RS, Shoja MM, Loukas M. Giovanni Maria Lancisi (1654-1720): anatomist and papal physician. *Clinical Anatomy*, 2011;24:802-6. doi: 10.1002/ca.21191

2011;24:802-6. doi: 10.1002/ca.21191

10.- Burgess A, Horii M. Risk, ritual and health responsibility: Japan's 'safety blanket' of surgical face mask-wearing. *Sociology of Health & Illness*, 2012; 34: 1184-98 doi: 10.1111/j.1467-9566.2012.01466.x

11.- Baicus A. History of polio vaccination. *World Journal of Virology*, 2012; 1: 108-14. doi: 10.5501/wjv.v1.i4.108

IMPACTO DE LA PANDEMIA DE SARS-CoV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES LISOSOMALES

COMENTARIOS DEL ARTÍCULO

“Impact of COVID-19 pandemic on the standard of care for patients with lysosomal storage diseases. A survey of healthcare professionals in the Fabry, Gaucher and Hunter Outcome Survey registries”

Pilar Giraldo Castellano

Presidenta de FEETEG

giraldocastellano@gmail.com

Recientemente en Mol Gen Metab Reports (1), se ha publicado por parte de los investigadores que participan en los registros de enfermedad de Fabry, Gaucher y Hunter (FOS, GOS, HOS respectivamente) (<https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2021.100788>), los resultados de una encuesta realizada en centros que participan en estos registros, para explorar el impacto de la pandemia de la COVID-19 en los estándares de atención de los pacientes con estas enfermedades de depósito lisosomal (EDL).

Los pacientes encuestados padecían enfermedad de Fabry, Gaucher o mucopolisacaridosis tipo II. En este caso se trata de pacientes que participan en los programas de los registros. Además de explorar el impacto de la pandemia de la COVID-19 en los estándares de atención de los pacientes, se preguntaba sobre las medidas que se han aplicado o se están considerando para utilizar la telemedicina y la comunicación a distancia en el seguimiento de estos pacientes.

La encuesta incluía 12 preguntas a través de la plataforma on line SurveyMonkey® y se invitó por correo electrónico a completarla a 252 centros activos que participan en los registros FOS (n = 91), GOS (n = 44) y HOS (n = 117) en 38 países y cinco continentes. La encuesta estuvo activa para su complementación entre el 29 de enero y el 7 de marzo de 2021.

Los autores refieren que se observó un bajo índice de participación (36,5%) y que la mayoría de los encuestados eran investigadores principales (85,9%). En general, de los que respondieron, el 54,3% estaba involucrado en el HOS, el 30,4% en el FOS y el 15,2% en el GOS. La mayoría de los centros indicaron que la pandemia de la COVID-19 había tenido un impacto negativo para la participación de los pacientes en la encuesta. Utilizando una escala de 5 puntos (1, nada importante y 5, muy importante), la mayoría de los encuestados consideraron como impacto muy importante la adquisición de la infección, el aislamiento social y el acceso a la infusión o a los medicamentos orales

durante este periodo. Otros factores señalados por los encuestados como importantes fueron los efectos psicológicos/psiquiátricos, el estrés, el miedo, el acceso a la vacunación, la cumplimentación del tratamiento, la atención personalizada, la vigilancia y la gestión de la enfermedad, y el acceso a los servicios escolares, sociales y comunitarios. La mayoría de los encuestados se mostraron preocupados por el hecho de que los riesgos asociados a la infección para los pacientes con EDL puedan ser mayores que para la población general: El 47,8% de los encuestados estaban “algo preocupados” y el 34,8% estaban “muy preocupados”; y el 17,4% no estaban “preocupados” por el hecho de que los riesgos pudieran ser mayores en esta población de pacientes.

Como se refiere en otras publicaciones a las que hacen referencia los autores, realizadas también en colectivos de pacientes con EDL, se refleja que se han producido algunas interrupciones del tratamiento de la enfermedad debido a la pandemia. En esta encuesta, en general entre < 1% y > 10-20% de los pacientes, habían perdido infusiones de tratamiento de remplazo enzimático (ERT). En una pequeña proporción se habían perdido > 20-50% o > 50% de las infusiones. El acceso a las infusiones durante la pandemia podía haber sido interrumpido por diversas razones como problemas en el hospital o en el lugar de la infusión, el auto-aislamiento o el aislamiento del cuidador provocados por los síntomas de infección o contacto con infectados, o la decisión personal debido al miedo al contagio. Cuando se les preguntó si los pacientes habían cambiado a terapias orales (cuando estaban disponibles) debido a las dificultades que la pandemia de COVID-19 planteaba para la ERT intravenosa, sólo el 4,4% de los centros indicaron que algunos pacientes habían cambiado a la terapia oral; el 56,5% y el 39,1% de los encuestados seleccionaron “sin cambios” o “no aplicable”, respectivamente.

Debido a la pandemia de la COVID-19, se ha producido un cambio importante en la forma en que los médicos interactúan con sus

pacientes y los tratan, ya se ha publicado el gran incremento (683%) en el uso de telemedicina con video en la atención sanitaria urgente y no urgente en US (Mann DM et al J. Am. Med. Assoc. 27 (2020) 1132–1135. Incluso la proliferación de dispositivos de apoyo a la telesalud, los hogares inteligentes equipados con sensores ambientales y personales interconectados mediante el Internet de las cosas. Estos dispositivos pueden controlar la salud del paciente y enviar mensajes a los médicos responsables cuando se detectan situaciones de emergencia. El coste de estos dispositivos está disminuyendo y ahora se puede almacenar y analizar una cantidad casi ilimitada de datos. Se están desarrollando nuevos métodos de captación, conservación y análisis de datos. (Blandford A et al Lancet Glob. Health 8 (2020)

En este trabajo, para explorar el impacto del cambio a la telemedicina, utilizando la misma escala de 5 puntos, se pidió a los profesionales de la salud que consideraran qué era importante para poder seguir prestando una atención de calidad, dada la dependencia de la comunicación y las visitas a distancia de los pacientes. La mayoría de los profesionales de la salud consideraron que la necesidad de un enfoque personalizado de la atención, la comunicación directa y regular con los pacientes, la mayor participación de los tutores o cuidadores y la necesidad de la educación de los pacientes eran importantes o muy importantes para permitir la prestación continua de una atención médica de calidad.

Es de destacar que, aunque la pandemia ha planteado desafíos para la prestación de una atención médica de calidad, algunos profesionales de la salud han señalado que el impacto de la pandemia había sido mínimo debido a la disponibilidad de atención domiciliar y de sólidos servicios de telemedicina en su región. Sin embargo, el 88,0% de los encuestados (80/91) indicaron en general que la pandemia de la COVID-19 había afectado negativamente a los estándares de atención en relación con las EDL (“impacto moderado”, 50,5%; “impacto leve”, 31,9%;

y “gran impacto”, 5,5%). Los cambios en la práctica médica debidos a la pandemia de la COVID-19 ponen de manifiesto la importancia de una telemedicina sólida y brindan la oportunidad de aprovechar las tecnologías sanitarias disponibles para optimizar la prestación para ejercer una medicina personalizada en el futuro y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Esto puede incluir, por ejemplo, una mayor implicación de los pacientes y los cuidadores en el seguimiento de la enfermedad mediante el uso de aplicaciones digitales.

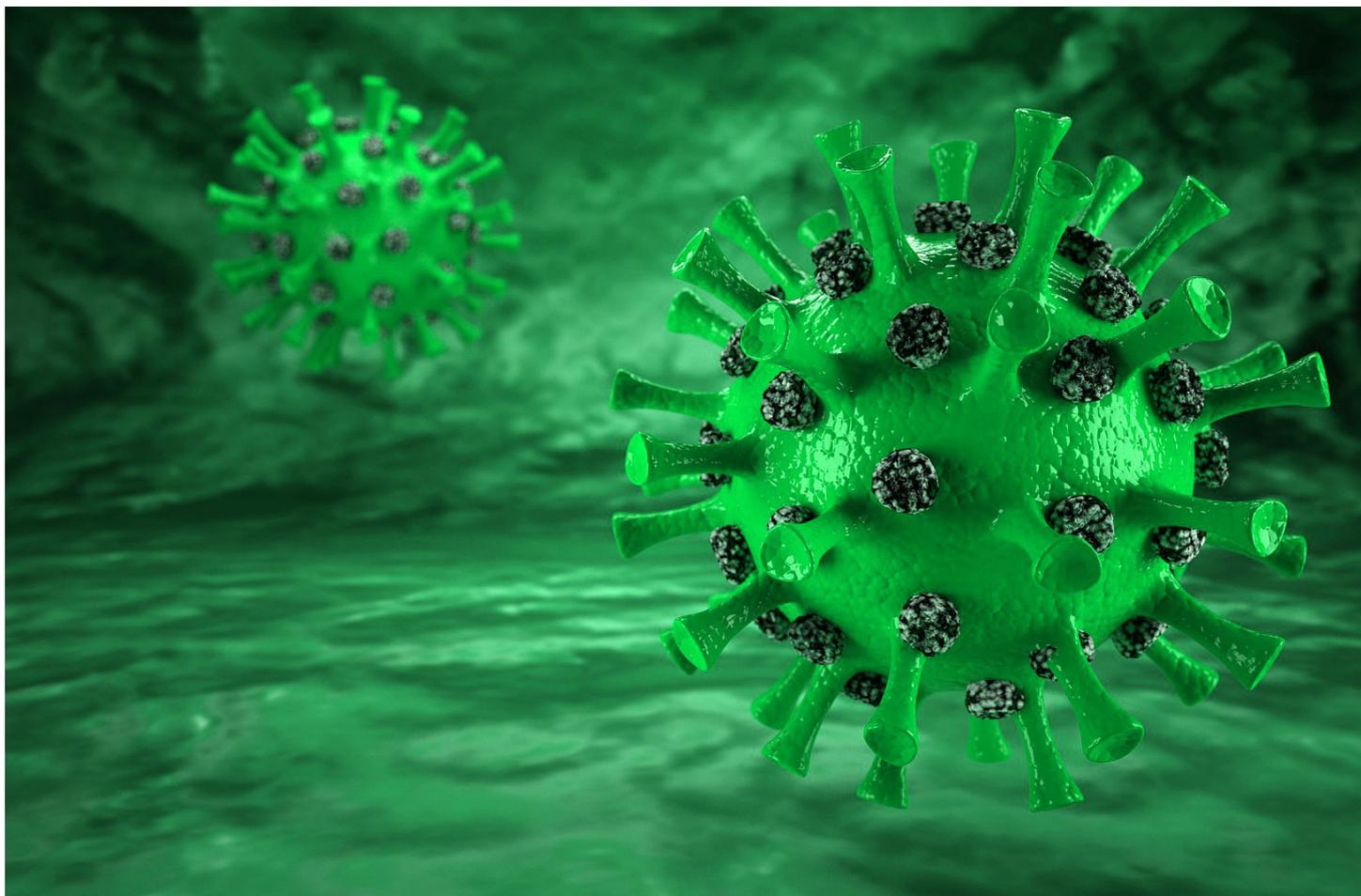
Las limitaciones de este estudio incluyen la variación en el número de respuestas de los centros (el 54%, correspondían a centros HOS, el 30% a FOS y el 15% a GOS). Esto puede haber repercutido en las respuestas a varias preguntas: por ejemplo, es probable que las consideraciones económicas y el papel de los tutores y cuidadores en el tratamiento de la enfermedad varíen en función de la enfermedad.

En resumen, esta encuesta global ha revelado que la pandemia ha provocado algunas interrupciones que afectan al acceso a la atención y al tratamiento de los pacientes. Los resultados resaltaron las preocupaciones de los investigadores por los pacientes (incluyendo el riesgo de infección, el acceso al tratamiento y el aislamiento social), la necesidad de una atención médica personalizada, la comunicación regular y directa con ellos y la mayor implicación de los tutores y cuidadores en la gestión de la enfermedad para la continuidad de la atención médica. Además, la mayoría de los profesionales de la salud coincidieron en que la pandemia había afectado negativamente a los estándares de atención a los pacientes con EDL. De

cara al futuro, es importante considerar las lecciones aprendidas y cómo pueden aplicarse a los futuros estándares de atención a los pacientes con EDL y otras enfermedades metabólicas raras.

Referencias

- 1.- Elstein D, Giugliani R, Muenzer J, Schenk J, Schwartz IVD, Anagnostopoulou C. Impact of the COVID-19 pandemic on the standard of care for patients with lysosomal storage diseases: A survey of healthcare professionals in the Fabry, Gaucher, and Hunter Outcome Survey registries. *Mol Genet Metab Rep.* 2021;28:100788.



COMENTARIOS DEL ARTÍCULO

“Impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic on patients with lysosomal storage disorders and restoration of services: experience from a specialist centre”

Esther Valero Tena

Medicina Interna y Reumatología. Hospital MAZ de Zaragoza.

esthervalero@gmail.com

La pandemia por COVID-19 ha provocado una crisis sanitaria mundial sin precedentes que ha supuesto un gran impacto a nivel poblacional principalmente por las estrictas medidas de contención y por las consecuencias de la propia enfermedad y sus potenciales secuelas.

Esta situación ha generado una extraordinaria huella en el funcionamiento de nuestro sistema sanitario, en particular por la presión asistencial en los hospitales y en todo el mundo. Indudablemente ha repercutido en los colectivos más vulnerables, y uno de ellos es el de las personas que padecen enfermedades raras.

Desde el inicio de la pandemia COVID-19 se han publicado miles de estudios. Hemos seleccionado el artículo “Impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic on patients with lysosomal storage disorders and restoration of services: experience from a specialist centre” que por se uno de los primeros en hacer una revisión de las consecuencias que ha tenido el virus SARS-CoV-2 en las enfermedades lisosomales. Fue realizado por Uma Ramaswami, Simona D’Amore, Niamh Finnegan, Derralyann Hughes, Masoud Kazemi, el departamento de enfermedades lisosomales de la Fundación Royal Free London NHS Trust y publicado en la revista “Internal Medicine Journal” en Septiembre de 2021.

El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la COVID-19 en las enfermedades de depósito lisosomal. Se ha realizado en la unidad de trastornos lisosomales del Royal Free London NHS Foundation Trust, que pertenece a la red nacional de hospitales de Londres en Reino Unido, especializado en el diagnóstico y tratamiento de patologías de depósito lisosomal.

En Reino Unido, durante la pandemia, se modificó la estructura de atención sanitaria y desarrollaron nuevas vías clínicas para el manejo de forma segura de los pacientes. Se produjeron cambios en la infraestructura de las consultas y sobretodo en la hospitalaria que estaba focalizada en la atención a pacientes COVID-19. El personal sanitario fue redistribuido para poder dar apoyo a las necesidades por el aumento desmesurado de hospitalizaciones por los pacientes COVID-19, aumentando el número de camas de hospitalización y de UCI. Se tuvo que posponer la atención médica y quirúrgica no urgentes, la presión sobre los hospitales fue muy importante. El 90% de las consultas

ambulatorias se cambiaron por consultas telefónicas o videollamadas y solo se atendían presencialmente las consultas urgentes.

El 17 de marzo de 2020 el gobierno de Reino Unido impone el primer periodo de confinamiento nacional de 12 semanas COVID-19 que se prorrogó 4 semanas más y después se impusieron otros periodos de confinamiento en noviembre de 2020 y en enero 2021.

En el Reino Unido los pacientes con enfermedades lisosomales son atendidos en centros especializados donde se indican y administran los tratamientos, además en algunas zonas también reciben atención domiciliaria pudiendo administrar el tratamiento intravenoso cuando es necesario en el domicilio del paciente.

En este estudio se han valorado diferentes aspectos en el proceso de atención sanitaria de los pacientes con enfermedades lisosomales, desde Marzo de 2020 hasta finales de Enero 2021. Se han revisado los registros médicos de 602 pacientes con enfermedades lisosomales, atendidos en la unidad, durante el primer periodo de confinamiento en marzo de 2020, 286 de los 602 pacientes se consideraron de alto riesgo, 72 de los 221 pacientes que recibían la terapia de reemplazo enzimático en su domicilio sufrieron una interrupción hasta de 12 semanas.

Durante la pandemia a los pacientes que se consideraron de alto riesgo se les indicó cumplir estrictamente las medidas de confinamiento, por lo que a algunos de ellos se les interrumpió los tratamientos y a los que se pudo, se les enseñó a autoadministrarse las infusiones de medicación ellos mismos, sin detectar un aumento de eventos adversos por esta razón.

Las interrupciones de tratamiento ya sean intencionales o forzadas, potencialmente pueden producir un deterioro de los pacientes, de la calidad de vida y de los parámetros clínicos y podrían producir complicaciones como eventos cardíacos o empeoramiento de la función renal en pacientes con Fabry, visceromegalias y crisis óseas en pacientes con Gaucher, empeoramiento de la función respiratoria de Pompe y MPS.

Se vigiló estrechamente a aquellos pacientes que se vieron obligados a suspender el tratamiento y no se observó ningún aumento de la frecuencia de complicaciones o muertes relacionadas con la enfermedad.

El impacto de la interrupción temporal de la terapia de reemplazo enzimática domiciliaria también se analizó a través de una encuesta realizada a los pacientes en julio de 2020. En una muestra de 53 pacientes (15 enfermedad de Fabry, 13 enfermedad de Gaucher, 11 enfermedad de Pompe, 11 MPS, 3 otras enfermedades lisosomales) 37 interrumpieron la terapia de reemplazo enzimático el 19 % de ellos tuvo un empeoramiento del dolor, mientras que el 5 % sufrieron fatiga y problemas psicológicos.

La infección por SARS-CoV-2 produce una afectación multiorgánica hiperinflamatoria que en algunas ocasiones requiere ingreso en las unidades de cuidados intensivos. Por esta razón existía gran preocupación por las posibles complicaciones en pacientes con enfermedades de depósito lisosomal: por ejemplo, exacerbación de miopatía y compromiso respiratorio en la enfermedad de Pompe, empeoramiento de las vías respiratorias superiores y miocardiopatía en MPS, activación de macrófagos y empeoramiento del compromiso inmunitario en pacientes esplenectomizados con enfermedad de Gaucher, empeoramiento de la miocardiopatía de Fabry, arritmias, enfermedad renal terminal, etc.

Tan solo 21 de los pacientes contrajeron COVID-19 (15 con enfermedad de Fabry, 5 con enfermedad de Gaucher y 1 con enfermedad de Pompe), de los cuales un paciente Fabry con comorbilidades preexistentes tuvo que ser hospitalizado y no se ha informado de ninguna muerte causada por COVID-19.

Durante el periodo de tiempo de este estudio, hubo dos muertes no relacionadas con el COVID-19, dos pacientes Fabry murieron por complicaciones cardíacas fatales relacionadas con la enfermedad y ambos pacientes habían recibido tratamiento ininterrumpidamente durante la pandemia.

Durante el año 2020, las consultas virtuales, tanto a nivel telefónico como por videollamada aumentaron un 88% comparado con el año 2019.

Durante el periodo de marzo 2020 a enero de 2021, se diagnosticaron 38 nuevos pacientes de enfermedades lisosomales (27 enfermedad de Fabry, 7 Gaucher y 4 pacientes pediátricos que por edad pasaron a incluirse a consultas de adultos). Veinte de estas primeras citas se realizaron de forma remota, y 18 fueron presenciales.

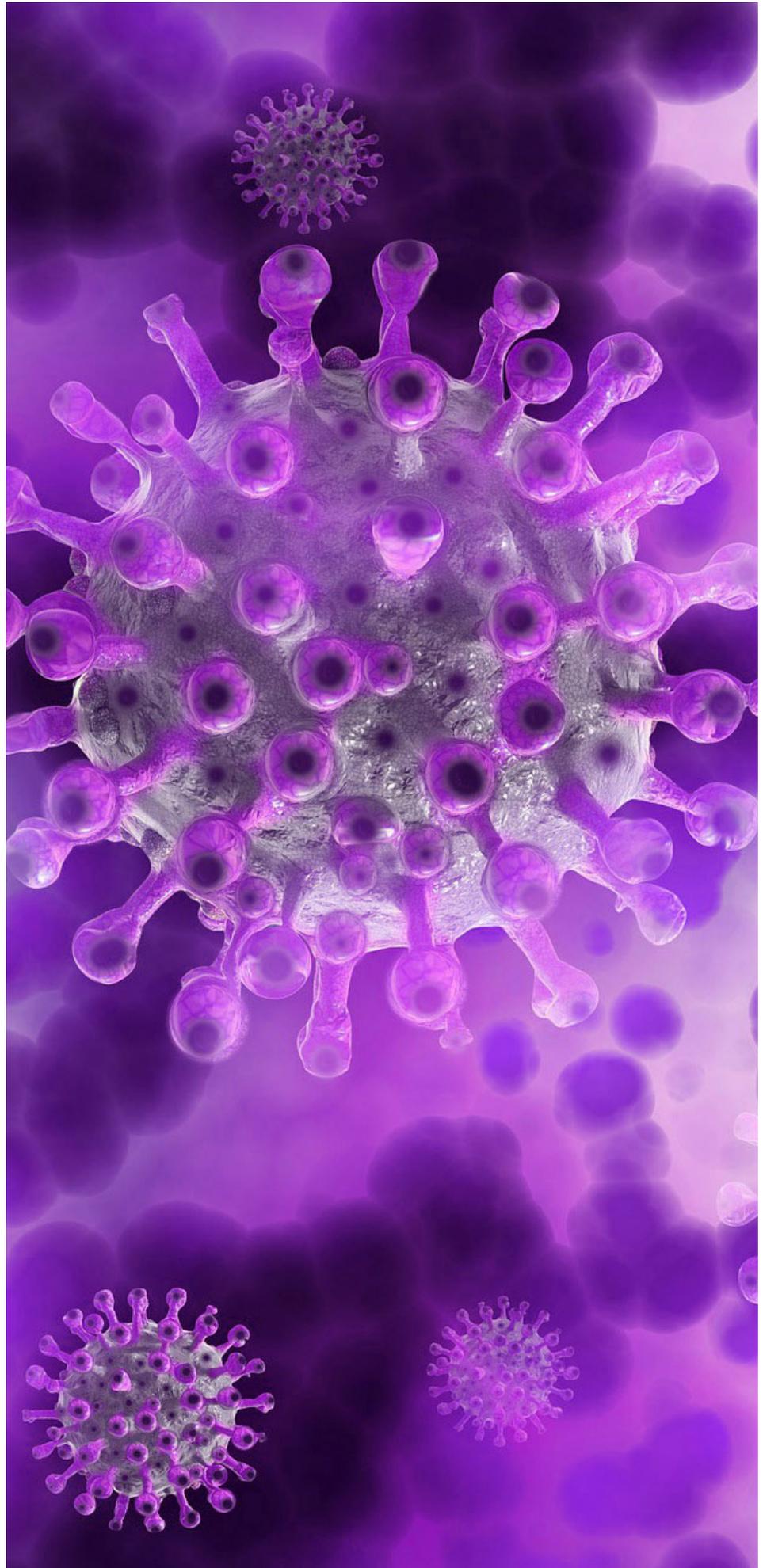
Por otro lado, los pacientes que estaban incluidos en algún ensayo clínico, se hizo un gran esfuerzo para que no se produjeran interrupciones, por lo que se organizaron visitas presenciales y con videollamada.

Mediante este estudio se ha pretendido dar una visión amplia del impacto de la pandemia de la COVID-19 tanto en el personal como en los pacientes usuarios de un servicio altamente especializado en enfermedades raras.

Es uno de los primeros artículos que detallan los desafíos y como se produce la rápida adaptación del sistema sanitario, tanto como parte de una gran organización como la de un centro especializado. Dentro de las conclusiones lo más importante sería el garantizar una asistencia sanitaria regular y frecuente con los pacientes, ya sea presencial o telemática, adaptando el trabajo, los protocolos y las vías clínicas de los centros sanitarios, para poder garantizar el bienestar de los pacientes.

Referencias

Ramaswami U, D'Amore S, Finnegan N, Hughes D, Kazemi M; Lysosomal Disorders Team, Royal Free London NHS Foundation Trust. Impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic on patients with lysosomal storage disorders and restoration of services: experience from a specialist centre. *Intern Med J.* 2021 Oct;51(10):1580-1593. doi: 10.1111/imj.15473. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34487419; PMCID: PMC8652804.



CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO (AECOM)

UN CONGRESO RELEVANTE EN MEDIO DE LA PANDEMIA

Domingo González-Lamuño

Presidente de AECOM

dglamuno@gmail.com

Resumen

Se recogen en este artículo los aspectos más relevantes sobre los avances en enfermedades de depósito lisosomal (EDL) presentados en la XIV reunión bi-anual de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). La reunión tuvo lugar al inicio de la sexta ola en España, manteniendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias y con un formato mixto, presencial y en streaming. Durante la misma se formalizó la constitución del “grupo de trabajo de enfermedades lisosomales de AECOM”, y la Sociedad científica recibió el reconocimiento de la asociación de pacientes MPS-Lisosomales por su actividad durante la pandemia. La pandemia de COVID-19 afectó negativamente a los pacientes con enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), dificultando su correcto seguimiento médico, incrementándose el número de reagudizaciones, y en los pacientes adultos manifestando mayor ansiedad, depresión grave y empeoramiento en la percepción de su calidad de vida. Estos resultados evidencian la necesidad de planificar la asistencia a dicho colectivo ante posibles confinamientos futuros y la previsión de que la pandemia se dilate con el fin de garantizar la calidad asistencial y la adherencia terapéutica. Respecto a los avances en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL, se presentaron controversias relativas al cribado de estas enfermedades, biomarcadores o nuevas opciones de tratamiento, la relevancia de los registros de pacientes para conocer la historia natural de las enfermedades raras y la respuesta a las nuevas terapias. Se presentaron más de 100 trabajos publicados en el número especial del congreso de la revista Medicina Clínica (Med Clin (Barc). 2021;157:1-76). Destacamos los avances en los biomarcadores que ayudan a la caracterización diagnóstica y de respuesta terapéutica, la implementación de los cribados genéticos y el tratamiento con éxito de un paciente con leucodistrofia metacromática mediante trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos previamente transducidos con un vector lentiviral que codifica el ADNc del gen ARSA.

“CONGRESS OF THE SPANISH ASSOCIATION FOR THE STUDY OF INBORN ERRORS OF METABOLISM (AECOM). A RELEVANT CONFERENCE IN THE MIDST OF THE PANDEMIC”

Abstract.

This article contains the most relevant aspects of the advances in lysosomal storage diseases (LSD) presented at the XIV bi-annual meeting of the Spanish Association for the Study of Inborn Errors of Metabolism (AECOM). The meeting took place at the beginning of the sixth wave in Spain, keeping the recommendations of the health authorities and with a mixed format, face-to-face and in streaming. During the meeting, the constitution of the “AECOM lysosomal diseases working group” was formalized, and the Scientific Society received recognition from the MPS-Lysosomal patients association for its activity during the pandemic. The COVID-19 pandemic negatively affected patients with inborn metabolic diseases (IMD), hindering their correct medical follow-up, increasing the number of exacerbations, and in adult patients manifesting greater anxiety, severe depression and worsening in the perception of their quality of life. These results show the need to plan care for this group in the event of possible future confinements and the anticipation that the pandemic will spread in order to guarantee quality of care and therapeutic adherence. Regarding the advances in the diagnosis, follow-up and treatment of LSD, there were controversies regarding the neonatal screening, biomarkers or new treatment options, the relevance of patient registries to know the natural history of rare diseases and the response to new therapies. More than 100 papers published in the special issue of the congress of the journal Medicina Clínica (Med Clin (Barc). 2021; 157: 1-76) were presented. We highlight the advances in biomarkers that aid in the diagnostic characterization and therapeutic response of LSD, the implementation of the newborn genetic screening and the successful treatment of a patient with metachromatic leukodystro-

phy through autologous transplantation of hematopoietic precursors previously transduced with a lentiviral vector that encodes cDNA. of the ARSA gene.

El panorama sanitario mundial ha cambiado radicalmente en los últimos dos años tras la irrupción del denominado SARS-CoV-2 o COVID-19. Desde la celebración del Congreso de AECOM en octubre de 2019, y el congreso AECOM 2021 celebrado el pasado mes de diciembre en Santiago de Compostela, se diagnosticaron los primeros casos de neumonía por COVID19 y asistimos a la progresión y extensión de dicha enfermedad por todo el globo, lo que llevaría a la OMS a declarar el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. Desde entonces se han multiplicado tanto las recomendaciones generales emitidas desde los servicios de Salud Pública, como las específicas para grupos vulnerables desde diferentes Sociedades Científicas como AECOM. Asimismo, se ha publicado abundante bibliografía sobre la enfermedad causada por COVID-19, sus variantes y complicaciones, opciones de tratamiento, etc. La pandemia por COVID-19 ha marcado, un punto de inflexión en la forma de llevar a cabo la actividad asistencial, haciendo visible la necesidad de implementar y desarrollar nuevos modelos asistenciales no presenciales.

La relevancia de AECOM como Sociedad Científica se ha visto reforzada durante este periodo gracias a las actividades on-line de los miembros de la Sociedad y a su posicionamiento respecto a las vacunas, escolarización y recomendaciones sobre las pautas de control y tratamientos. Tuvimos además la oportunidad de organizar la reunión científica bi-anual en Santiago de Compostela al inicio de esta sexta ola, manteniendo en todo momento las recomendaciones de las autoridades sanitarias, con un formato mixto, presencial y en streaming. Durante la reunión, AECOM recibió el reconocimiento de la asociación de pacientes MPS-Lisosomales por su trabajo durante la pandemia. Además, en este congreso se formalizó la constitución del “grupo de trabajo de enfermedades lisosomales de AECOM”, que inicialmente va a estar coordinado por la Dra. Mireia del Toro del Hospital Universitario Vall

d'Hebron de Barcelona, y que deseamos sea una referencia en este ámbito. Además, se abordaron aspectos ligados a la actividad asistencial durante la pandemia, y se dedicaron varias mesas y ponencias a los avances en las enfermedades de depósito lisosomal (EDL). Diferentes grupos de referencia nacional e internacional en EDL presentaron algunos resultados de sus trabajos entre las más de 100 comunicaciones y posters.

En el campo de las enfermedades que afectan el metabolismo intermediario, ratificamos la necesidad de reforzar e incrementar la adherencia al tratamiento dietético, con la puesta en marcha de talleres virtuales de educación dietético-nutricional como los presentados por el grupo del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. El grupo de adultos del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla analizó diferentes estrategias de consulta dietética durante el periodo de confinamiento y presentó que la teleconsulta resulta efectiva, aunque con un tiempo promedio de consulta superior al habitual en la consulta presencial. Mediante teleconsulta es posible realizar una evaluación dietética completa, aunque la valoración clínica y antropométrica es difícil sin una consulta presencial. En una mesa específica sobre Calidad y Adherencia Terapéutica en la atención a los pacientes con Enfermedades Metabólicas Hereditarias (EMH), moderada por el Dr. Luís Aldámiz del Instituto de Investigación de Santiago (IDIS), Jonatan-Abraham Levit de la Escuela de Cuidadores de la Fundació "la Caixa"-Living Brain S.L., puso de manifiesto la importancia de los aspectos psicológicos y psicosociales de la relación médico-paciente y cómo estos inciden en la adherencia terapéutica. En esta misma mesa, el Dr. Carlos Alcalde del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, presentó diferentes pautas de medición y mejora de la adherencia al tratamiento dietético-farmacológico. Se enfatizó sobre la relevancia clínica de incluir mecanismos de medida de adherencia adecuados a cada patología, conocer las herramientas que faciliten la adherencia al paciente, y medir los resultados de las intervenciones en relación con la adherencia y la calidad de vida de los pacientes.

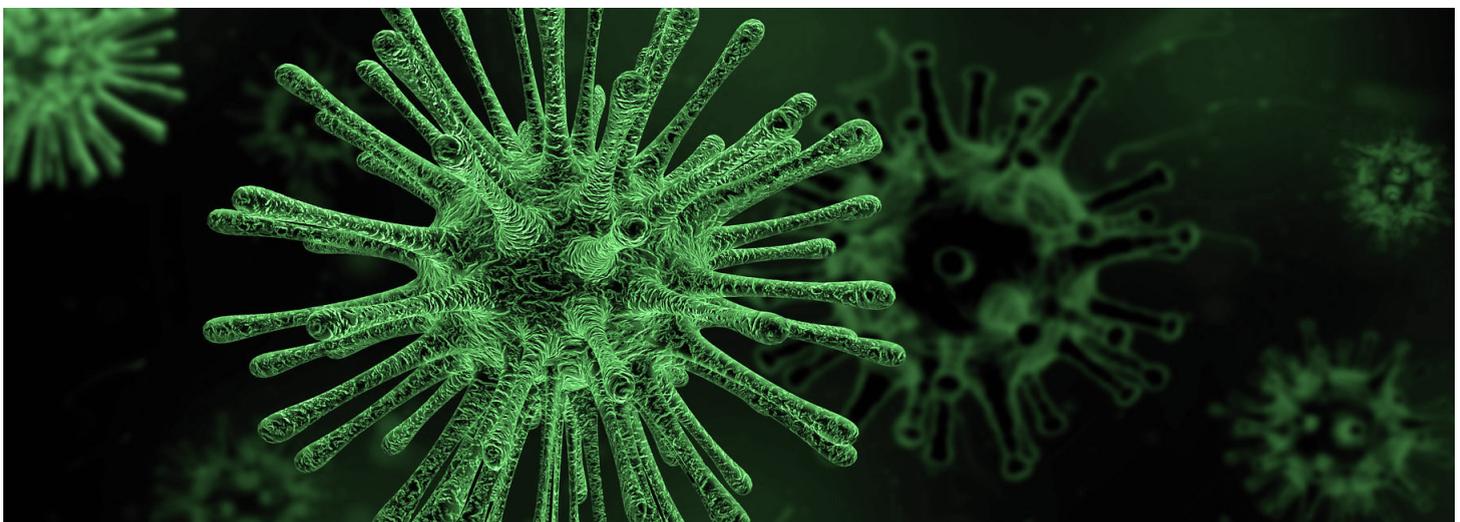
De forma paralela a los cambios en el tipo de actividad asistencial durante la pandemia, con el auge de las visitas telemáticas sustituyendo a las consultas presenciales, diversos grupos han evaluado el estado bienestar de los pacientes, la potencial discontinuidad de los tratamientos crónicos, o el impacto del miedo a contraer la enfermedad en la salud de los pacientes. Estas circunstancias tienen

especial impacto en los pacientes afectados de enfermedades metabólicas hereditarias (EMH), cuya calidad de vida puede verse alterada tanto por la limitación de acceso a los recursos de los centros especializados, el miedo al contagio y a una posible descompensación, como a los cambios en la pauta de administración de tratamientos en el ámbito hospitalario. A este respecto la Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias y Neuropediatría del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona y los servicios de Pediatría y Psiquiatría del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona, presentaron un estudio en 45 pacientes con EMH y 445 controles en el que concluyen que la pandemia de COVID-19 ha afectado negativamente a los pacientes con EMH, dificultando su correcto seguimiento médico. No sólo se identifica un aumento del número de reagudizaciones en dicho colectivo, sino que en adultos también se encuentra mayor proporción de ansiedad y depresión grave y un empeoramiento en la percepción de su calidad de vida. Estos resultados evidencian la necesidad de planificar la asistencia a dicho colectivo ante posibles confinamientos futuros y la previsión de que la situación de la pandemia se dilate hasta dentro de unos años. Se presentó en este sentido, una propuesta de "Hoja de Ruta para las Enfermedades Raras", resultado de un proyecto de diálogo multilateral entre representantes médicos, tanto de atención primaria como hospitalaria, del ámbito farmacéutico, de investigadores y de pacientes. Esta hoja de ruta es un ejemplo del esfuerzo por definir pasos y objetivos de manera conjunta. En este mismo sentido, el grupo de enfermedades Metabólicas Hereditarias del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona presentó los resultados de un estudio realizado durante el periodo de pandemia, que muestra el impacto positivo de la figura de la enfermera gestora de casos en la atención continuada del binomio familia-paciente con EDL, favoreciendo además la posibilidad de la infusión domiciliaria en aquellos pacientes con tratamiento enzimático endovenoso.

Avances en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades lisosomales

Cada vez es más frecuente que el diagnóstico genético se anticipe al bioquímico, que por otro lado continúa siendo necesario para confirmar la patogenidad de las variantes y para un diagnóstico rápido de enfermedades potencialmente tratables. En uno de los

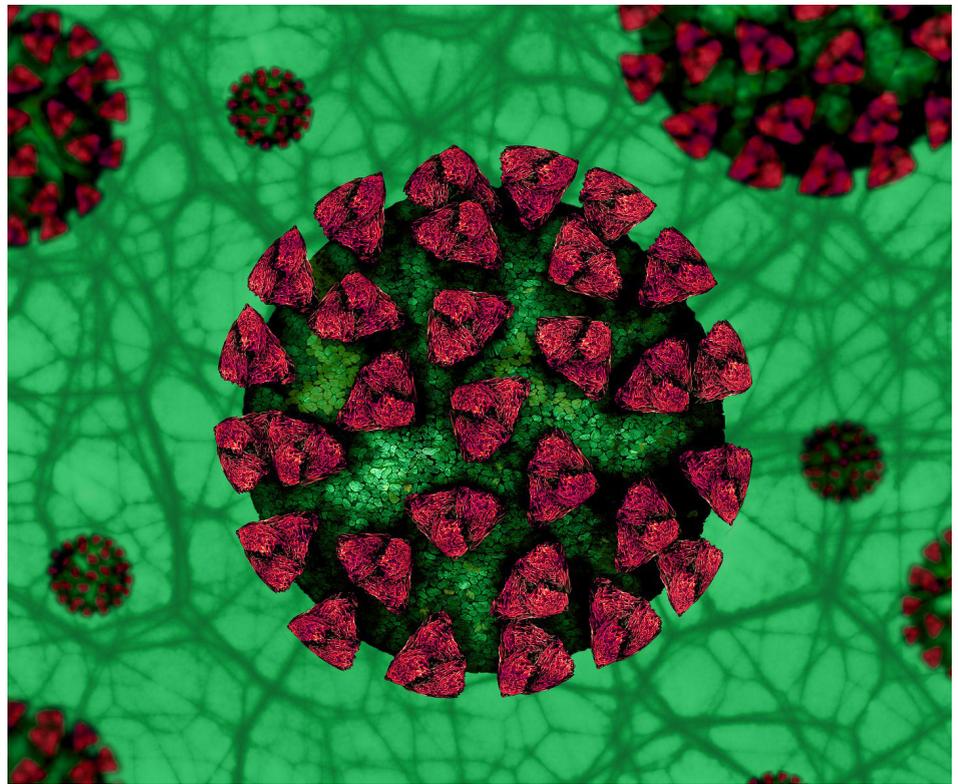
trabajos presentados en este congreso AECOM-2021, el grupo del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona reportó el rendimiento diagnóstico de la aplicación de técnicas de NGS para la identificación de enfermedades raras en general y metabólicas hereditarias en particular. De los 3.126 pacientes estudiados genéticamente a lo largo de casi 5 años, se alcanzó el diagnóstico en el 33,3% de los casos (n = 1.043), de los cuales 101 corresponden a enfermedades EMH, incluyendo trastornos lisosomales, peroxisomales, del metabolismo intermediario, del metabolismo energético mitocondrial, de la neurotransmisión, y del metabolismo de vitaminas, cofactores y otros ciclos metabólicos específicos. La aplicación de las técnicas NGS ha mejorado el diagnóstico de los pacientes con enfermedades raras, siendo esta mejora especialmente relevante en aquellas enfermedades que no disponen de biomarcadores específicos. El grupo del Hospital Miguel de Servet de Zaragoza presentó un trabajo en el que recoge el valor del fenotipo junto a los estudios genéticos. Ante un estudio genético realizado y orientado a un signo o síntoma que resulta no informativo, debe evaluarse toda la sintomatología del paciente de forma cuidadosa utilizando los términos de la Ontología del Fenotipo humano (HPO), lo cual nos permitirá ampliar el estudio genético de forma dirigida. Además, ante síntomas que pueden estar presentes en muchas patologías y ante casos sin orientación clínica específica, puede ser importante la realización de exomas completos en trío en lugar de paneles genéticos dirigidos. Con este mismo enfoque, el Dr. Francesc Palau del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona moderó una de las mesas principales del congreso sobre la variación genética en los cambios de la homeostasis metabólica y el proceso de enfermar. El Dr. Palau presentó además el proyecto de cribado neonatal genético, GenNatal, un proyecto piloto que pretende abordar distintos aspectos y desafíos médicos, éticos y sociales que supone la incorporación de la secuenciación genómica en la atención médica neonatal y pediátrica, y conocer de primera mano qué representa este cambio cualitativo y cuantitativo en el ámbito de la medicina preventiva y la salud pública, incluyendo los programas de cribado neonatal, y de la medicina de precisión basada en la genómica. La metodología incluye como población diana mujeres que finalizan sus embarazos, y sus hijos recién nacidos, que recibieron diferentes sesiones informativas pre-test y de reclutamiento, con la toma de muestras de sangre seca de los recién na-



cidos sanos para la extracción de DNA, secuenciación del exoma completo y análisis de los genes seleccionados relacionados con enfermedades de inicio pediátrica, acciónabilidad y penetrancia elevada, seguida de una sesión post test y un seguimiento específico. En el proceso de revisión de genes candidatos se seleccionaron 3.245 genes. En septiembre de 2021 han nacido 20 bebés y se están analizando los resultados genómicos de los primeros 10 niños para poder dar respuesta a preguntas de índole médico, preventivo, bioético y humano de lo que puede suponer la incorporación de la medicina genómica en el cribado neonatal en un contexto de salud pública.

En esta misma mesa sobre variación genética, la Dra. Encarna Guillén del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia presentó una ponencia sobre la expresión fenotípica en la enfermedad metabólica. Señaló que muchas enfermedades metabólicas clasificadas como trastornos monogénicos muestran un gran espectro fenotípico en relación a la edad de inicio y/o gravedad, con diversas formas de presentación clínica, incluso entre portadores de la misma variante patogénica y en la misma familia, como es el caso de la enfermedad de Gaucher y otras EDL. Estas observaciones sugieren la existencia de factores modificadores, que modulan la penetrancia, expresividad, pleiotropía y la dominancia de los caracteres fenotípicos, y cuya identificación constituye un reto en tanto en la investigación como la clínica. El concepto de variantes genéticas modificadoras de la enfermedad es conocido desde hace tiempo, y aunque multitud de enfermedades se clasifican como trastornos mendelianos monogénicos, cada vez es más evidente que esta definición es una simplificación. El escenario real apunta a un modelo poligénico en el que un gen tiene el mayor peso en la patogenia, pero otros muchos intervienen en la modulación de su expresión fenotípica. En la actualidad se desconoce la base genética de la expresión diferencial del fenotipo para la mayoría de enfermedades o enfermos. En esta línea, el grupo de Investigación de la Dra. Pilar Giraldo de la Fundación Española para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG), uno de los grupos con mayor número de contribuciones en EDL en el Congreso, presentó los resultados preliminares de un estudio multicéntrico de variantes genéticas relacionadas con el riesgo de enfermedad trombótica en pacientes españoles con déficit de lipasa ácida lisosomal (DLAL). Aunque el estudio no detecta un mayor riesgo de trombosis asociada a factores genéticos en los pacientes afectados de DLAL, sí reportan una asociación entre la presencia de determinados alelos minoritarios asociados a trombofilia protrombinémica (gen F2) y la elevación de los niveles de colesterol total y cLDL, lo que puede suponer un mayor riesgo de enfermedad arteriosclerótica.

En relación a los avances en el diagnóstico y tratamiento de las EDL, la Dra. Mireia del Toro de la Unidad de Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona presentó una ponencia sobre las controversias respecto al cribado neonatal de las EDL. Las EDL presentan algunas características que las convierte en buenas candidatas a integrarse en los programas de cribado neonatal, ya que por un lado afectan en conjunto a más 1 de cada 7.000 recién nacidos, y por otro lado cada año se dispone de opciones de tratamiento para un mayor



número de estas enfermedades, lo cual puede cambiar su historia natural dependiendo del momento de inicio del mismo. En este contexto, el cribado neonatal de las EDL presenta retos aún no resueltos como son: la poca experiencia en el cribado con biomarcadores aún en fase de validación; la falta de estudios de historia natural y la dispar evolución de algunas EDL; la posibilidad de detectar formas de presentación tardía; el manejo de pacientes con formas neuropáticas no tratables; las dudas pronósticas respecto a las pseudodeficiencias; y por último la falta de marcadores de efectividad de las terapias para algunas enfermedades. Para la implantación de programas de cribado neonatal de EDL, al igual que para otras patologías, es necesario diseñar un circuito bien establecido y planeado que incluya los protocolos de manejo en los pacientes positivos y asegure su correcta derivación y tratamiento en centros de referencia. Estos centros deben ser capaces de confirmar el diagnóstico y contar con los recursos y el soporte adecuados para indicar un tratamiento en el caso de que sea necesario. Los costes y recursos para asegurar la terapia pueden suponer una barrera que debe ser resuelta antes iniciar el programa. Pueden, además, plantearse algunas dificultades en el diagnóstico, no derivados tanto de los aspectos tecnológicos como de la capacidad de interpretación de los resultados. Las técnicas en continua evolución, en la actualidad basadas en la detección mediante espectrometría de masas en tándem con paneles simultáneos para varias enfermedades, son utilizadas en diferentes programas que funcionan en algunas regiones de Italia, Taiwán y EEUU entre otros. En el caso de las mucopolisacaridosis (MPS) se utiliza la caracterización de los diferentes glicosaminoglicanos (GAGs) como segundo marcador, pero en algunas regiones se plantea su papel como primer paso de screening. En este sentido, el grupo de Santiago de Compostela presentó los resultados de un estudio piloto en casi 2.000 muestras de orina seca de recién nacidos (Dried Urine Spot - DUS) enviadas por correo postal, en

los que se determinaron los GAGs mediante un método simple de espectrometría de masas. Los autores muestran que el cribado neonatal de MPS mediante la determinación de GAGs en DUS con detección mediante espectrometría de masas simple, permite un diagnóstico rápido desde edades muy tempranas. Por otro lado, el grupo del Hospital Regional Universitario de Málaga presentó un estudio retrospectivo de casos diagnosticados de miocardiopatía asociada a EMH en los últimos 10 años. De los 23 casos descritos, 5 corresponden a EDL (2 enfermedad de Pompe, 1 enfermedad de Hunter (EH), MPS-VII o enfermedad de Sly) y 1 síndrome de Hurler (SH)). Concluyen que la inclusión de las MPS en el cribado neonatal hubiese permitido el diagnóstico temprano de estos pacientes, además de los otros 5 pacientes con trastornos del metabolismo intermediario.

Otro punto a destacar, es que los resultados del diagnóstico enzimático de las EDL deben tener en cuenta la posibilidad de pseudodeficiencias o de falsos positivos en heterocigotos, por lo que la confirmación diagnóstica debe realizarse en todos los casos con estudios genéticos, realizados en ocasiones en la misma gota de sangre en papel. Asimismo, tal y como presenta en una comunicación el grupo de Santiago de Compostela, derivado de las muestras del estudio FIND, un cribado selectivo de carácter nacional orientado al diagnóstico precoz de las MPS, es importante valorar la posible inclusión de aquellas patologías que comparten rasgos fenotípicos con las enfermedades objetivo, como es el caso de la alfa-manosidosis. De las casi 1.000 muestras negativas recuperadas, en 4 de ellas se detecta una deficiencia enzimática y en un caso se confirma el diagnóstico de esta rara enfermedad metabólica.

En el diagnóstico genético las variantes de significado incierto, la falta de correlación genotipo-fenotipo o la posibilidad de diagnosticar formas tardías pueden generar dificultades. El grupo de Investigación de la FEETEG presentó un estudio sobre los predictores in-silico con mayor fiabilidad para

las diferentes esfingolipidosis. A partir de estos resultados, es posible priorizar el estudio funcional de aquellas variantes de significado incierto (VUS) con una mayor probabilidad de patogenicidad. Como señalaba la Dra. Belén Pérez González del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares de Madrid en su ponencia dentro de la mesa de Genética, la medicina genómica de precisión está preparada para acometer el reto de identificar biomarcadores genéticos (variantes) que permitan detectar en los primeros días de vida defectos tratables, presenten o no presenten un biomarcador bioquímico. Así, la secuenciación del exoma (ES) o del genoma (GS) neonatal (nGS) podría ser un complemento al tradicional programa de cribado neonatal y un sistema para ampliar el cribado incluyendo patologías con relevancia pediátrica, penetración completa y sobre las que se pueda actuar.

La Dra. del Toro finalizó su ponencia refiriéndose a los centros de referencia en EDL, señalando que deben disponer del soporte necesario para indicar el tratamiento adecuado y que este se inicie de forma temprana en el lugar más apropiado para conseguir la conciliación familiar. Además, deben contar con la organización para el seguimiento de los pacientes, lo que incluye un plan de controles y acompañamiento de las familias en caso de enfermedades de presentación tardía. En el caso de la inclusión de enfermedades con posible evolución neuropática deben clarificarse con los padres los beneficios del tratamiento y las condiciones de posible retirada en función de la evolución. Es difícil establecer unas recomendaciones únicas para todos los países de la UE dadas las diferencias económicas, culturales y de criterios de evaluación, pero al menos debiera consensuarse el programa de cribado a nivel nacional para no crear diferencias entre las comunidades y siempre teniendo en cuenta a las asociaciones de pacientes.

El Profesor Giugliani del Departamento de Genética de la Universidad Federal de Rio Grande en Brasil, presentó la importancia de los registros dinámicos en las EDL. La baja prevalencia de cada una de estas enfermedades obliga a realizar esfuerzos multicén-

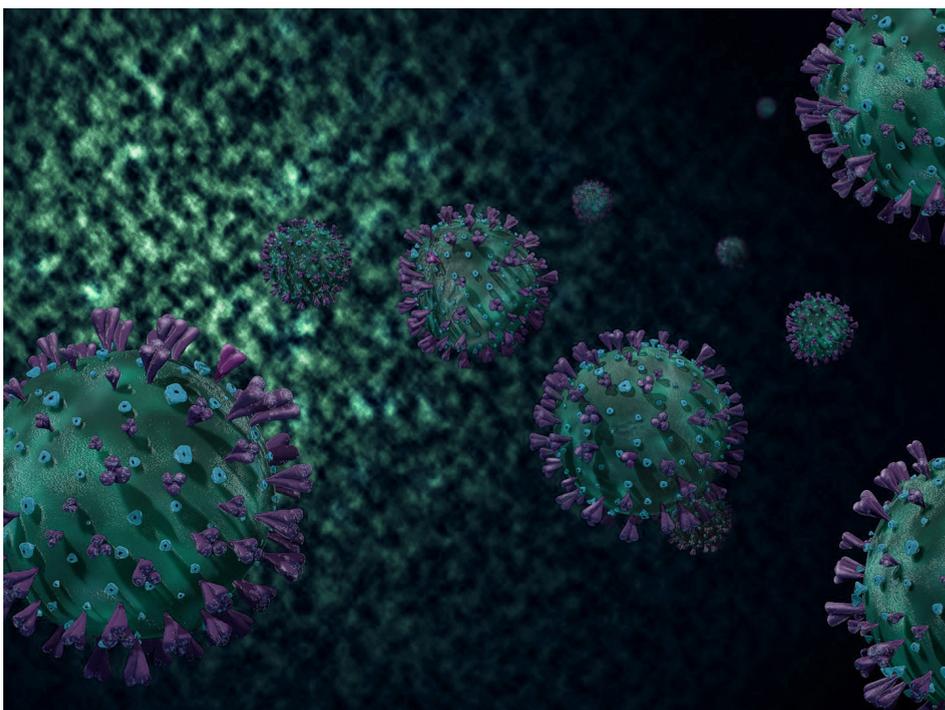
tricos para comprender su historia natural y el efecto de los tratamientos específicos, cuya disponibilidad se ha ido incrementado en estos últimos años. De forma general, puede considerarse que los registros se sitúan en una interface entre los programas de cribado clínico y la actividad asistencial. Dado que habitualmente para el seguimiento no existen procedimientos predefinidos ni un cronograma de visitas, los registros se cumplen capturando datos de la vida real. Sin embargo, generalmente los registros se implementan dentro de estrictos estándares, que incluyen la aprobación por parte de comités de ética, firma de los formularios de consentimiento por parte del paciente informado, todo ello conducido por personal debidamente entrenado y con una evaluación continua de la calidad de la inclusión de datos. Hay varios ejemplos de registros exitosos, algunos en funcionamiento desde hace más de 20 años, como son el Registro de Gaucher (Sanofi) y la Encuesta de resultados de Fabry (Takeda), por citar dos ejemplos. Para condiciones ultra raras como la MPS tipo VII, con aproximadamente 200-300 pacientes estimados en el mundo, los registros deben diseñarse para, desde un pequeño número de pacientes, capturar la mayor cantidad de información relevante de forma coherente y estandarizada. Las informaciones capturadas en los registros también son útiles para el desarrollo de nuevas terapias para enfermedades ultrararas, en las que el desarrollo de un ensayo clínico tradicional controlado con placebo no es viable, ya sea por el reducido número de individuos o por el hecho de que no ser éticamente aceptable debido a la progresión rápida e irreversible de la enfermedad. Una vez organizados y operativos, los registros puede responder rápidamente a preguntas emergentes, como cuál es el impacto de Covid-19 en pacientes con enfermedades raras específicas. Los registros se vuelven cada vez más una herramienta esencial para la mejor comprensión de las enfermedades raras y para el desarrollo y seguimiento de diferentes estrategias de manejo. Relativo a la historia natural de las EDL, liderados por el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona se presentaron las manifestaciones clínicas, bioquímicas y genéti-

cas de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis (ML) II y III con el fin de elaborar una guía de sospecha y manejo clínico. Refieren que el diagnóstico diferencial de ML II o III se basa en la edad de aparición, los hallazgos clínicos y la gravedad del cuadro clínico, debiendo considerarse en casos de rigidez articular. El diagnóstico precoz, especialmente en ML II, es una oportunidad para el trasplante con precursores hematopoyéticos en fases iniciales de la enfermedad.

El Profesor Hermida, de la Unidad de Enfermedades Minoritarias del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela centró su ponencia en los nuevos biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de las EDL. Hace apenas diez años, los biomarcadores clínicamente validados solo estaban disponibles para las EDL más prevalentes, como son la enfermedad de Gaucher y de Fabry, pero la mayor parte de las EDL carecían de biomarcadores para una evaluación fiable de la gravedad y potencial respuestas terapéuticas. Actualmente, gracias a los avances en las técnicas metabólicas y proteómicas, la gran mayoría de las EDL tienen biomarcadores biológicamente relevantes en diferentes fases de validación clínica. Están en marcha múltiples estudios para descubrir más biomarcadores a través de diferentes técnicas de espectrometría de masas o para validar los biomarcadores recién descubiertos en ensayos clínicos.

El grupo del Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares y Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Hospital 12 de octubre de Madrid, presentaron varios casos de esfingolipidosis en los que el análisis plasmático de liso esfingolípidos mediante HPLC-MS/MS es de utilidad para el diagnóstico y seguimiento. Los liso esfingolípidos han surgido recientemente como biomarcadores potenciales para el diagnóstico y seguimiento bioquímico de esfingolipidosis y enfermedad de Niemann-Pick tipo C. Este método puede ser de gran utilidad para la confirmación y seguimiento bioquímico en pacientes con esfingolipidosis. Además, es ampliable al análisis de liso esfingolípidos de carácter ácido en las gangliosidosis GM1 y GM2, así como de los sulfátidos en leudistrotrofia metacromática, y se combina con el estudio bioquímico de otras EDL, como son las oligosacaridosis y las MPS.

También para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC), el grupo de Investigación de la FEETEG reportó sus resultados sobre los perfiles de actividad de diferentes enzimas lisosomales en muestras de sangre en papel de 15 pacientes con NPC. Estos investigadores encuentran una reducción de la actividad esfingomielinasa (ASM) y b-gluco-cerebrosidasa (b-GLU), así como un incremento de otras enzimas lisosomales como la lipasa ácida lisosomal (LAL). Aunque los autores consideran necesario ampliar el tamaño de la muestra para poder dar robustez a los resultados, concluyen que este perfil puede tener utilidad en el cribado de NPC. Este mismo grupo de la FEETEG, reportó para la enfermedad de Fabry un estudio de potenciales biomarcadores relacionados con el riesgo de accidentes vasculares. Cambios en los niveles circulantes de mieloperoxidasa (MPO), heterodímero S100A8/S100A9 (MRP), elastasa de neutrófilo (NE), y DNasa y DNA libre circulante (cfDNA), y su posible relación con el acúmulo de globotriaosilceramidas. Estas proteínas están asociadas a la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), estructuras formadas por



DNA liberado por los neutrófilos y factores intracelulares, proteínas e histonas, estimuladas por las plaquetas activadas y promotores de la generación de trombina.

Entre las nuevas técnicas de estudio de biomarcadores, recientemente se han incorporado las técnicas de mapeo que combinan aspectos moleculares e histológicos en muestras ex vivo preparadas a partir de secciones de tejido congeladas, y que proporcionan información adicional sobre la relación estructura-función, o los estudios de inmuno-afinidad que combinan la digestión enzimática de antígenos y la identificación mediante espectrometría de masas de péptidos de unión específicos que permiten el mapeo de epítomos. Estas técnicas pueden identificar vías de señalización celular y modificaciones estructurales y/o conformacionales de proteínas diana en muestras biológicas. De la misma manera, la secuenciación de microARN han resultado potencialmente predictores de gravedad en la enfermedad de Pompe. En definitiva, las nuevas tecnologías pueden ayudar a mejorar el conocimiento sobre la biología del lisosoma y la fisiopatología de la EDL, con un impacto en la atención del paciente, mejorando la eficiencia diagnóstica y aportando biomarcadores útiles en la evaluación de la progresión de la enfermedad y los efectos de las terapias.

Respecto a las nuevas terapias en las EDL, el Dr. González-Meneses del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla señaló que las nuevas terapias se suman a las ya clásicas terapias enzimáticas sustitutivas que se iniciaron para la enfermedad de Gaucher y continuaron con los tratamientos enzimáticos para la enfermedad de Fabry, y para las MPS tipo I, II, IV y VI. Estas enzimas, administradas por vía intravenosa, aunque efectivas, tienen como limitación su

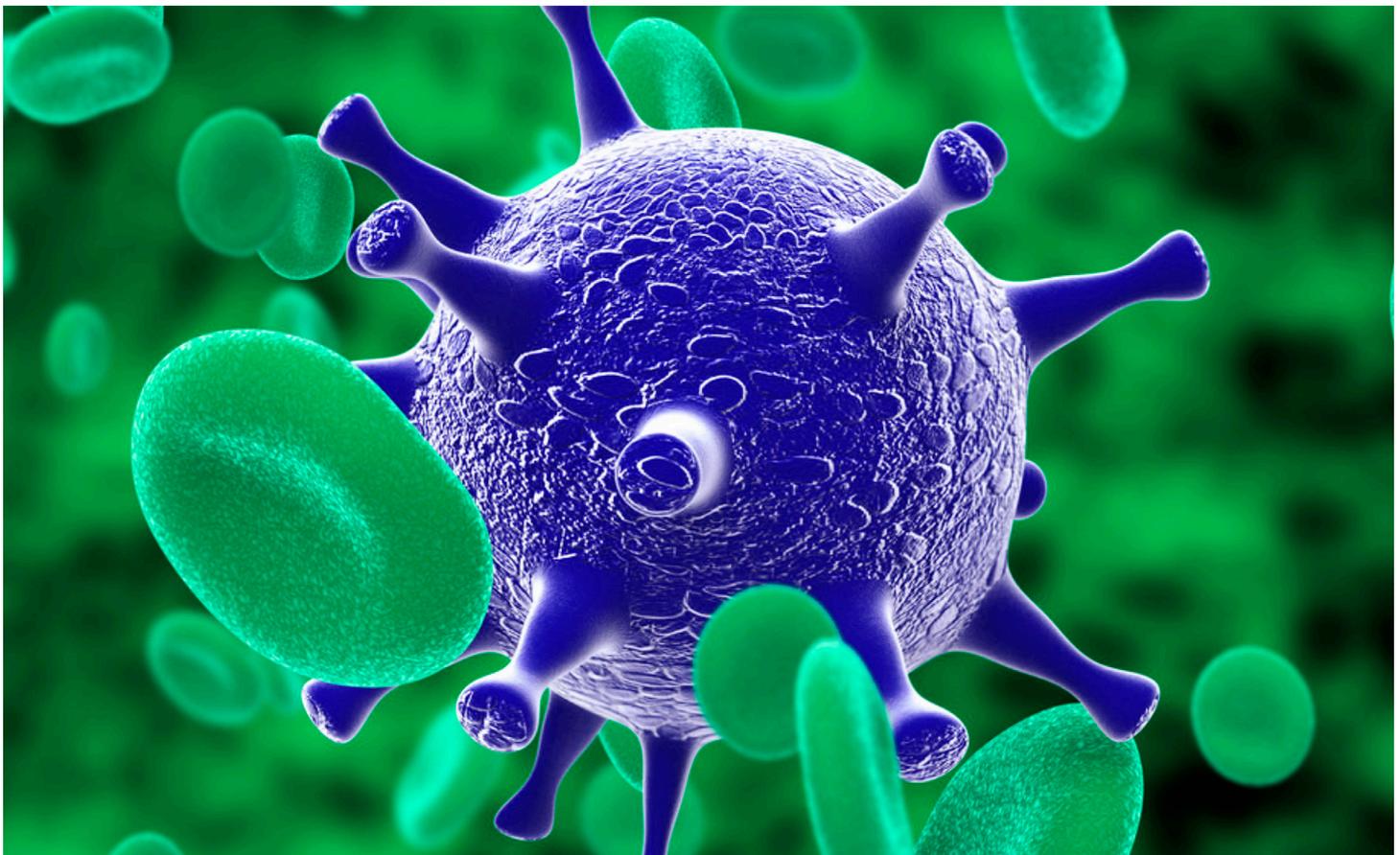
escasa penetración en el hueso y en el sistema nervioso central. En los últimos años han aparecido nuevas terapias, destacando el tratamiento enzimático sustitutivo para la MPS VII y para el déficit de esfingomielinasa ácida (ASMD), los inhibidores de sustrato o las moléculas chaperona. Con el fin de que las enzimas sustitutivas pueden actuar en zonas no accesibles, se han venido desarrollado diferentes estrategias, como la terapia tipo "caballo de Troya" a través de proteínas de fusión que permiten introducir al sistema nervioso enzimas administradas por vía intravenosa utilizando transportadores específicos del híbrido como puerta de entrada. Adicionalmente, hay ensayos prometedores con administración intratecal de enzimas en la MPS tipo III. Para la terapia génica, los ensayos en animales son prometedores, y en humanos hay en marcha ensayos de terapia génica acompañados a trasplantes autólogos corregidos de médula ósea, especialmente en MPS tipo I y leucodistrofia metacromática. El Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Clínic de Barcelona junto a la división de Medicina Regenerativa del IRCCS San Raffaele Scientific Institute de Milán, mostraron los resultados clínicos satisfactorios de un paciente con leucodistrofia metacromática cuyo hermano había fallecido de esa enfermedad, sometido a un trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (HSCT) previamente transducidos con un vector lentiviral que codifica el ADN del gen ARSA en un paciente. Este reporte demuestra las opciones de tratamiento en la progresión de la leucodistrofia metacromática cuando es posible realizarla en pacientes pre sintomáticos.

Existen más avances en los ensayos de terapia génica intracerebral en MPS tipo III, y diferentes estudios con enzimas modificadas para aumentar su duración, así como

los avances en terapias orales dirigidos a la reducción de sustrato y con efectos en el sistema nervioso central. El reporte de la serie de pacientes con enfermedad de Fabry del Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona muestra que la miocardiopatía hipertrófica, una de las principales causas de mortalidad en estos pacientes, se diagnostica tardíamente en muchos pacientes, cuando ya presentan miocardiopatía y ya con una escasa opción de respuesta el tratamiento. Concluyen que es necesario mejorar la sospecha clínica, así como implementar las técnicas de detección precoz de la miocardiopatía hipertrófica como el T1mapping que puede ser clave en la identificación precoz de pacientes que desarrollarán miocardiopatía. Son necesarios más datos en vida real para ver el efecto de las chaperonas sobre el grosor miocárdico y la evolución clínica.

Referencias

XIV Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo. Med Clin (Barc). 2021;157:1-76.



VIVENCIAS DE PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER EN TIEMPOS DE PANDEMIA

José Rozenfeld

La Plata, Argentina

Nací en Argentina el día 31 de agosto de 1943, segundo hijo de madre y padre Judíos Ashkenazi. Estudié la carrera de Bioquímica en la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, y me recibí en el año 1972. Armé con mucha ayuda, mi propio laboratorio de Análisis Clínicos en mi ciudad natal Berisso. En mi formación de grado, en esos años, no había nunca escuchado sobre las enfermedades poco frecuentes, tampoco sobre Enfermedad de Gaucher.

Fui diagnosticado como paciente con Enfermedad de Gaucher en el año 1987, cuando tenía 44 años de edad. Los primeros síntomas que condujeron a la sospecha diagnóstica fue un dolor muy fuerte e incapacitante en la articulación de la cadera con la pierna derecha, y la 2da crisis, que fue del lado izquierdo al año siguiente. Consulte a mi médico de cabecera por ese dolor, quien me diagnóstico de gota, dado que en los análisis se apreciaba un aumento del ácido úrico.

Más adelante y luego de la segunda crisis, volví a consultar con mi médico, donde le comente que a mi hermano mayor Roberto, que vivía en ese momento en Israel, el Dr Ari Zimran lo había diagnosticado con una enfermedad rara, llamada Gaucher. Es así que me médico, luego de estudiar de qué se trataba esa enfermedad, sospeché que yo también podía padecerla. Me indicó la realización del estudio de glucocerebrosidasa que resultó deficiente, confirmando que yo también padecía Gaucher.

Los estudios subsiguientes demostraron que presentaba una ligera hepatoesplenomegalia, anemia y plaquetopenia (60.000 plaquetas/mm³).

Al momento de mi diagnóstico no había tratamiento, solo recibía un seguimiento clínico de mis síntomas. En el año 1994, nos enteramos que se había aprobado el primer tratamiento para Gaucher, y empezamos la odisea para lograr recibirlo. Es así, que en octubre del año 1997, inicié mi tratamiento de reemplazo enzimático con Ceredase y luego Cerezyme. Me infundieron las primeras 3 infusiones en el hospital, y luego comencé a recibir las infusiones en mi casa, para lo cual venía un enfermero a aplicármelas. Luego de iniciar el tratamiento no tuve más eventos de crisis óseas, se redujo el volumen del bazo e hígado y, la anemia mejoró; sin embargo, las plaquetas solo aumentaron a 80.000 plaquetas/mm³, y se estancaron en ese número.

Me preocupaba el número de plaquetas, porque tuve que ser operado en dos oportunidades, una por hernia inguinal y la segunda por una prostatectomía. Esta segunda cirugía se complicó y alargó, porque fue muy dificultoso detener el sangrado, tuve que recibir transfusiones de varias unidades de plaquetas.

En una visita a Argentina del Dr Zimran, en año 2015, le consulte por mi preocupación por las plaquetas. El Dr Zimran me aconsejó que se podía hacer el cambio a velaglucerasa, que es mi tratamiento actual. Mis plaquetas aumentaron (100.000 plaquetas/mm³).

En marzo de 2020 inició la pandemia de la COVID19. Y con ella el temor al contagio. El temor por ser de riesgo, por mi edad y por padecer una enfermedad crónica. La pandemia la viví con un encierro completo por 6 meses dentro de mi casa, no salía ni para hacer compras y tampoco permitía el ingreso de personas no convivientes. Mis familiares o personas que traían pedidos solo podían acercarse hasta la puerta de ingreso. Hacia la primavera del 2020, con la disminución de casos, me fui permitiendo salir a caminar en los alrededores de mi domicilio y compartir alguna reunión social familiar al aire libre.

El inicio de la pandemia nos hizo preguntarnos como íbamos a continuar con mi tratamiento de Gaucher. El hecho de estar en infusión domiciliaria, nos permitió poder pensar en no interrumpir el tratamiento. Hablé con mi enfermero Martín, para considerar que continúe asistiendo a aplicar la medicación. Mi enfermero me comentó el nuevo protocolo a seguir, que aseguraba reducir el riesgo de contagio al mínimo. Antes de la pandemia, con mi hermano, nos reuníamos cada 14 días para recibir juntos nuestras infusiones. Representaba un momento de encuentro. El inicio de la pandemia, y ante la restricción a la movilidad, ya no pudimos seguir realizando juntos nuestro tratamiento. Reemplazamos con mi hermano este encuentro presencial, por llamados telefónicos diarios para conversar y compartir nuestros pensamientos.

Dado que mi estado de salud general era bueno y estable, gracias a que no tuve que suspender el tratamiento, no necesite ni realice consultas medicas. Los estudios de seguimiento clínico de mi enfermedad que requieren realizar estudios de imágenes en centros de alta complejidad decidimos retrasarlos, para evitar la exposición al contagio. Dado que estos estudios son un requisito necesario para la provisión de la medicación, esto implicó una complicación, con un pedido especial a la obra social. La provisión de medicación se mantuvo, aunque con algún pequeño retraso, y la suspensión de dos infusiones durante los primeros 12 meses desde iniciada la pandemia.

Estaba esperando con gran ansiedad la vacunación para la COVID19, de manera de empezar a pensar en poder volver a realizar actividades. La primera dosis de vacuna Sputnik V llegó el día 1 de abril de 2021. Y a partir de eso, decidimos realizar los estudios de seguimiento clínico, solo que concurrimos acompañados de nuestros hijos para extremar los cuidados.

En definitiva, suspendimos la realización por 1 año de los estudios de evaluación clínica.

Y actualmente, gracias a haber recibido la vacunación completa, al descenso de casos en forma apreciable en nuestro país, volvimos a hacernos la infusión en forma conjunta y presencial con mi hermano. Y a empezar a disfrutar de volver a abrazar a nuestros hijos y nietos, familiares y amigos.

¡Abrazos y salud para toda la comunidad de pacientes con Enfermedades Lisosomales!

José.

UNA LUZ EN EL CAMINO Y CÓMO ADAPTARSE A LA PANDEMIA

Luz Angélica Enríquez Nava

Tapalpa, México

Somos una familia originaria de Tapalpa, un hermoso y pintoresco Pueblo Mágico ubicado en el estado de Jalisco y conformada por papá, mamá y dos hijos. El mayor de ellos (y tercero en orden genealógico ya que dos hermanos mayores fallecieron en los primeros días de vida) lleva el nombre de José Abraham padece una enfermedad rara llamada Mucopolisacaridosis tipo II (Síndrome Hunter).

Abraham fue un hijo muy deseado y esperado por toda la familia y debido a los acontecimientos sucedidos con sus hermanos mayores, su espera fue un tanto preocupante, pero llena de ilusión y anhelo. El gran y bendecido día llegó... y nació José Abraham en la primavera del 2004, permaneciendo en observación médica los primeros días. Sus primeros meses de vida, transcurrieron con normalidad, con episodios de llanto repentino, procesos de vías respiratorias e intestinales y una intervención quirúrgica por hernia inguinal antes del año de vida, justo cuando la familia recibía la llegada del hijo más pequeño llamado Juan Pablo. Posteriormente presentó un leve retraso psicomotor, su caminar era un poco diferente por lo que fue enviado a un ortopédico, de ahí a un rehabilitador y finalmente con un Neurólogo. Él fue quien dio el cruel diagnóstico, el pequeño y carismático Abraham en ese entonces de 3 años 8 meses había heredado una enfermedad genética llamada Síndrome de Hunter. Estas fueron las crueles palabras: "Su hijo va a dejar de ver, oír, hablar, caminar y comer; su promedio de vida es de 12 años". ¡Fue un día devastador para toda la familia donde tal cuál el MUNDO SE CAE ENCIMA! Se le hicieron los exáme-

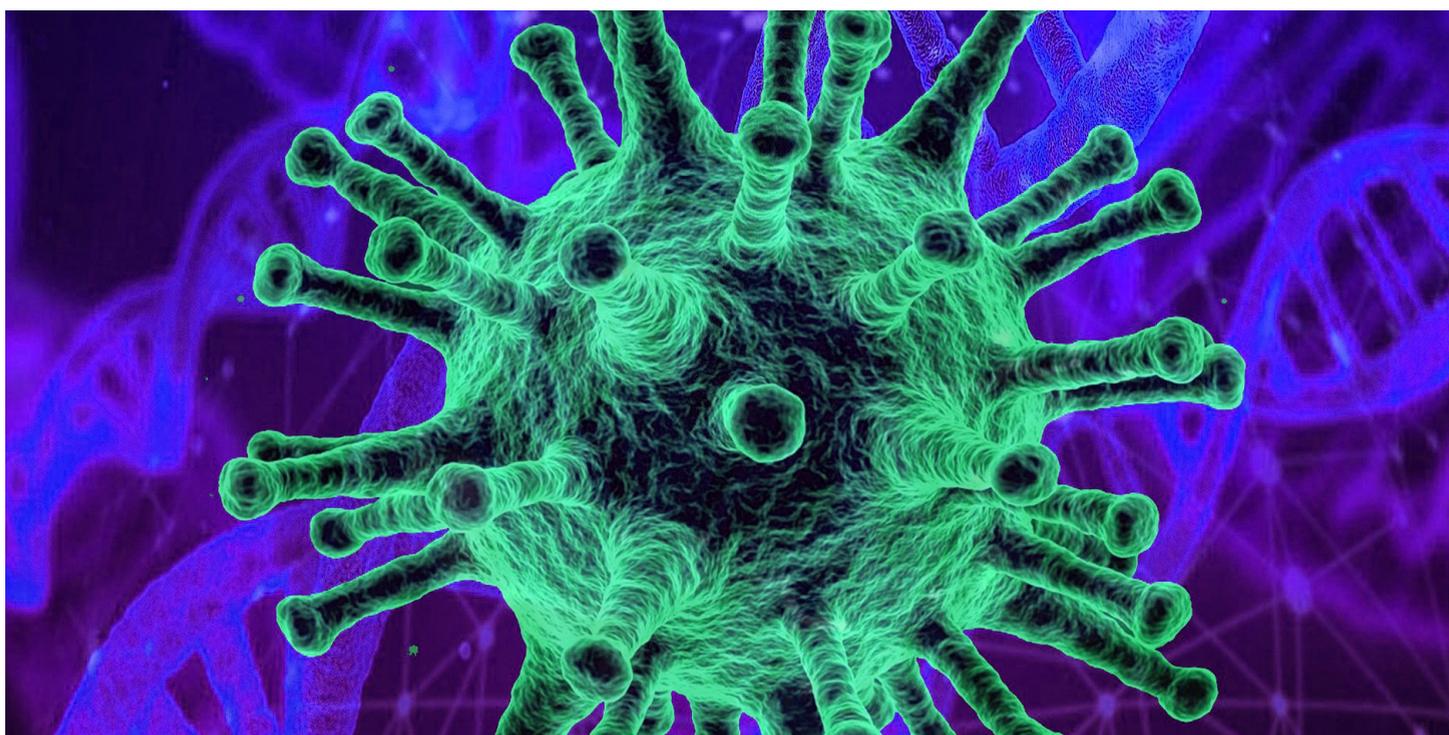
nes pertinentes en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente, en el Instituto Mexicano del Seguro Social en Guadalajara, Jalisco. Dos meses después se comprobó que el diagnóstico era correcto. Pero había una LUZ en el camino, y esa LUZ era y sigue siendo un medicamento llamado idursulfasa (Elaprase®). Abraham recibió el 31 de enero de 2010 su primera, ansiada y esperada aplicación de terapia de reemplazo enzimático (TRE) en la UMAE Hospital de Pediatría en Guadalajara... y desde ese momento siempre acompañados de los médicos tratantes y la asociación de pacientes MPS JAJAX, quienes jugaron un papel importante en 10 años de aplicación casi ininterrumpida del tratamiento.

Con la aplicación de TRE, nuestra familia pasó a tener un estilo de vida diferente, ya semanalmente teníamos que trasladarnos al hospital correspondiente, a 150 kilómetros de distancia, para recibir tratamiento (quedando nuestro hijo pequeño al cuidado de familiares). Llegó el año el 2020 con cambios importantes para la familia y sobre todo para Abraham, ya que al cumplir 16 años empezaría las tramites de cambio de atención a otra clínica tratante, el Hospital General de Zona No 9 en Ciudad Guzmán, Jalisco. Pero también daba inicio la pandemia de COVID-19. En mayo de 2020 y después de los trámites burocráticos necesarios, Abraham empezó su TRE en Ciudad Guzmán y durante todo este periodo de pandemia hemos convivido con la posibilidad de un contagio ya que semanalmente acudimos al hospital sin que se cuente con un espacio específico o acondicionado para la aplicación

del medicamento, sin embargo seguimos todos los protocolos de cuidados establecidos, haciendo todo lo posible por darle continuidad a su tratamiento, ya que es muy importante no suspenderlo.

Por último, quiero expresar mi eterno agradecimiento a los médicos y enfermeros de la UMAE por su buen trato y cordialidad, así como a los directivos, sus nuevos médicos y enfermeras, que aceptaron ser capacitados para dar la atención a José Abraham en Ciudad Guzmán.

Este es un pequeño testimonio de vida... en el cual agradezco la familia que tengo, a mi esposo José T. Peregrina, quien siempre ha sido un gran padre; a mi hijo José Abraham ya que con su sonrisa y su mirada lo arregla todo y es quien nos enseña a valorar lo importante que es cada día; y a mi hijo Juan Pablo por tomar el papel de hermano mayor con ayuda y colaboración, por ser y estar siempre al pendiente de su querido hermano; y a los familiares y amigos ¡por estar siempre al pendiente de José Abraham!



DE LA DESOLACIÓN A LA ESPERANZA

Eduardo López Santamaría

AELALD. Barcelona, España

El viaje

Algo no va bien y lo percibes, quizás desde el primer momento, quizás no.... la situación va empeorando y comienzas el viaje a lo desconocido, a la incertidumbre. Como padres puede ser desesperante ver como la salud de tu hijo va empeorando, pero como paciente afectado puede ser aún peor cuando observas que cada día das un paso atrás y no ves la luz al final del túnel. Estos son los primeros sentimientos que se tienen e inicias un camino que posiblemente nunca acabará, que tendrá un final trágico o quizás no.....

La odisea ha comenzado, visitarás a médicos y especialistas de distinta índole y quizás con suerte conseguirás un diagnóstico en un plazo exasperante de tiempo. Todo el tiempo transcurrido habrá deteriorado la situación en todos los sentidos, físicos, anímicos, psicológicos e incluso económicos; pero lo tienes, el "deseado" diagnóstico. En el camino muchos profesionales, amigos y familiares habrán ayudado a conseguirlo, pero la desolación que sentirás cuando recibas "el premio del diagnóstico" será devastadora.

Es momento de trabajar duro, y sólo hay dos opciones; sostener el luto en el tiempo e introvertirse o luchar, luchar por un objetivo final, la curación, el tratamiento, el acompañamiento a tu ser querido..... Yo recomiendo la segunda opción, la lucha. La lucha te mantendrá activo y combativo. Buscarás alternativas y soluciones y lo más importante llegará el momento de compartir tu lucha.

La carrera

El ser humano es un ser social, compartir es parte de nuestra esencia. Si compartes ayudarás y tu ayuda será recompensada. Hay que ser generoso y luchar compartiendo tus emociones, tus alegrías y tus dolores. Cuando compartes tu situación descubrirás un mundo lleno de personas que te ayudarán, los profesionales sanitarios, tus amigos, tus familiares e incluso personas que jamás imaginarias que estarían ahí.

No hay nada como luchar por un hijo o por ti mismo, tu nivel de motivación es enorme. No habrá nada que te detenga. Como dice mucha gente, te conviertes en un súper héroe. Hay que salir de dolor del luto lo antes posible, éste te fagocitará y la lucha es el camino. Ponte en marcha y comparte tu dolor, te ayudarán. En ese recorrido hay que buscar un objetivo y defenderlo con todo el esfuerzo. Hace tiempo comenzaste un maratón que no tiene meta..... seguirás corriendo el resto de tu vida para llegar a esa meta, a ese objetivo. Quizás algún día lo consigas, pero como buen corredor de fondo, hay que dosificar el esfuerzo y saber cuándo hay que ir más rápido o aminorar el ritmo para no caer extenuado.

El grupo, el entorno, el asociacionismo, la complicidad con tu médico, el encontrar otros

corredores en la carrera, aquellas familias que corren como tú te ayudarán y alentarán a llegar al final. El grupo te hará más fuerte. Hay que crear esa red de apoyo mutuo y no esperar que te ayuden, ayudar..... tienes que ayudar a los que corren contigo. Eso te recompensará, y juntos buscar objetivos comunes. Desde hace años pienso que gracias a mi hija, afectada por una enfermedad rara, soy mejor persona. Ella ha conseguido que sea más generoso con los demás, así que no todo lo que nos sucede tiene porque ser totalmente malo, siempre puedes ver el vaso medio lleno. A mí me ha regalado generosidad.

Solo es difícil que encuentres las respuestas a todas las preguntas. Trabajando en equipo, con otros pacientes, con los médicos e investigadores, podréis buscar soluciones, opciones de tratamiento, si las hubiese; o terapias alternativas e incluso iniciar proyectos de investigación; pero no hay que olvidar estar ahí, cuidándote o cuidando de tu hijo, no solo en las necesidades básicas sino en seguir disfrutando, con las limitaciones que existan, de la vida; el gran regalo.

Los contratiempos

Sin duda llegarán, serán aquellos momentos de la carrera en los que sentirás desfallecimiento. Una analítica peor que las anteriores, una prueba médica con valores alterados, una desestimación de la administración para una ayuda o una pandemia; ¿quién lo imaginaría?

Hay que estar preparado para esos momentos, hay que tener fuerza mental y emocional para superarlos.

Cuando pienso en la pandemia, escucho muchos comentarios de personas no afectadas por enfermedades minoritarias que han percibido lo que muchos de nosotros sentimos y seguiremos sintiendo el resto de nuestras vidas. Es curioso ver la capacidad de adaptación que

tenemos los seres humanos y nuestra capacidad de superación. Esta batalla la vamos a ganar, pero vendrá la siguiente y así sucesivamente. Ahí seguiremos luchando contra los contratiempos.

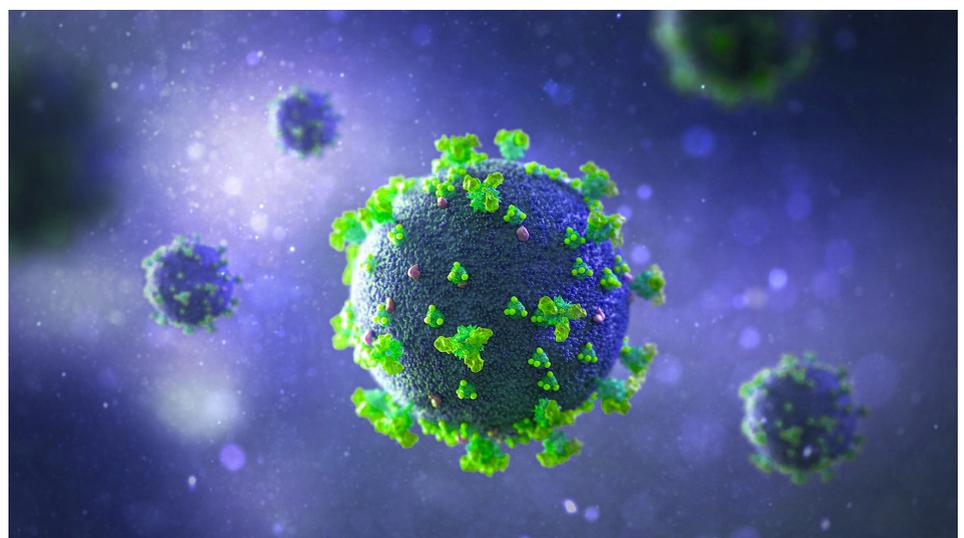
Como afectados por una enfermedad minoritaria nuestra capacidad de resiliencia frente a los contratiempos es quizás más alta que la de otras personas, puesto que nuestras vidas son continuos contratiempos; pero no hemos de olvidar que una vez ya estamos corriendo, acompañados, por nuestra causa, llegará la esperanza, la cual permanecerá con nosotros siempre.

La esperanza

Las soluciones a nuestros problemas irán llegando. La comunidad científica y nuestros médicos luchan cada día por ayudarnos. Las compañías involucradas en la salud invierten para ayudar al ser humano a pesar que no son inversiones sin retorno económico. Hay que pensar en el coste de oportunidad y en lo que esto significa para los afectados por enfermedades minoritarias. Hay que estar agradecidos por lo que hacen por nosotros y empujarlos a que nos ayuden más. El afectado ha de empoderarse para defender nuestros objetivos y hacerlo junto a nuestros profesionales sanitarios y nuestros compañeros de viaje. Todo ello hará que la esperanza cada día sea más fuerte y nunca se pierda. Gracias a ella podremos seguir corriendo, buscando llegar a nuestra meta algún día.

Desde aquí, una ciudad preciosa como Barcelona y un país alegre y soleado como España quiero agradecer a en-LISOS y a la doctora

Pilar Giraldo por darme la oportunidad de ofrecer mi visión de los afectados, no del paciente. El paciente sufre la enfermedad, el afectado lo acompaña y la vive de un modo diferente.



INFORMACIÓN E INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

La Revista **en-LISOS** es una publicación en versión electrónica que edita dos números por año y acepta manuscritos en español dedicados a las enfermedades lisosomales. Cuenta con un Comité Editorial compuesto por expertos nacionales e internacionales.

Admite artículos originales, artículos de revisión, casos clínicos, cartas al editor y editoriales sobre cualquier aspecto relacionado con las enfermedades lisosomales. Los trabajos deben ser inéditos, no haberse enviado simultáneamente a otras revistas ni estar aceptados para su publicación. En el caso de que se hayan publicado de forma parcial ó como resumen, deberá indicarse en el manuscrito.

Dirección de correo electrónico para el envío de artículos: feeteg@fehha.org

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

El manuscrito constará de tres partes:

1. título del trabajo, nombre y apellidos de cada autor, nombre del departamento/s e institución/es donde se ha realizado el trabajo, nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia (incluyendo correo electrónico de contacto), agradecimientos, ayudas o fuentes de financiación total o parcial, conflictos de interés (o su inexistencia).

2. el cuerpo del artículo, que se dividirá en los apartados:

a) **Originales:** Resumen de 250 palabras máximo, Resumen en inglés. Palabras clave, Introducción: Debe exponer claramente los antecedentes y el objetivo del trabajo, así como resumir las razones que han motivado su realización. Materiales y métodos: Debe describir claramente los criterios de selección del material del estudio, sujetos y diseño del mismo. Deben señalarse claramente los métodos de evaluación estadística. Los autores deben detallar en este apartado los procedimientos éticos que han seguido, necesarios para experimentos con animales, pacientes, manejo de datos confidenciales, consentimiento informado y que cuentan con la autorización del comité de ética de su institución.

Resultados: Deben describirse únicamente los datos más relevantes y no repetirlos en el texto si ya se han mostrado mediante tablas o figuras.

Discusión: Deben de contrastarse los resultados con lo referido en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el estudio. Al final de este apartado se incluirán las conclusiones.

b) **Revisiones:** Resumen estructurado, Palabras clave, Introducción, Desarrollo (con los subtítulos que el autor crea conveniente) y Conclusiones.

c) **Correspondencia y notas clínicas:** Introducción, Caso/s clínico/s descritos detalladamente. Las referencias a fármacos deben realizarse a través del nombre genérico. Las unidades de parámetros biológicos y de laboratorio deben ajustarse a las normas internacionales, Discusión

Bibliografía: Las referencias se identificarán en el texto mediante números arábigos entre corchetes, alineados con la escritura [1-3,6]. Se enumerarán correlativamente por orden de aparición en el texto y se describirán en la hoja correspondiente según el formato de referencia adoptado por el Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org>). En las citas con múltiples autores (más de seis autores), se deberá incluir únicamente los 6 primeros autores del trabajo, seguido de et al. En el caso de 6 o menos autores, se deberá incluir en la cita a todos ellos.

3. Tablas y pies de figuras, cada una de ellas separadas por un salto de página. Cada tabla irá encabezada por su título, deberán presentarse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden citado dentro del texto, y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie. Los pies de figura se incluirán a doble espacio y contendrán la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto. Deben referenciarse en el texto por orden.

Las figuras se presentarán de forma individual, cada una en un archivo pdf o jpg. Toda la iconografía debe ser original. En caso contrario, se debe citar la referencia del origen y el autor deberá obtener el permiso previo de la editorial respectiva.

Los textos deberán estar procesados en Word a doble espacio en fuente tipográfica Arial de 11 puntos y comenzando en página nueva cada una de las secciones:

Se recomienda incluir 3 a 6 palabras clave, para facilitar la inclusión en índices internacionales. Y emplear los términos del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptor en Ciencias de la Salud).

Abreviaturas: Deben usarse solamente abreviaturas estándares. Debe evitarse el uso de abreviaturas en el título del trabajo y minimizar al máximo su aparición en el resumen. Las abreviaturas utilizadas por el autor deben definirse y describirse en el texto la primera vez que se mencionen.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos en humanos deben ajustarse a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 (World Medical Association Declaration of Helsinki) Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2000; 284:3043-5, así como al acuerdo que al respecto publicó la Secretaría de Salud el 26 de enero de 1982, y a las Normas del Comité de Ética y de Investigación de la Institución donde se efectuó un trabajo original. Los estudios en animales deben seguir la normativa específica (Institute of Laboratory Animal Resources, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington, DC. National Academy Press. 1996). Con relación a la confidencialidad de los datos, se debe informar acerca del modo en que se ha protegido el anonimato de los participantes y la privacidad de su información, siguiendo la normativa del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679).

Conflicto de intereses: Los autores deben describir cualquier relación financiera o personal que tengan con otras personas u organizaciones y que pudieran dar lugar a conflicto de intereses en relación con el artículo que se remite para publicación.

en-LISOS

Propiedad & publicación de la Fundación FEETEG

EDITORES

Pilar Giraldo Castellano. Presidenta de FEETEG
Mercedes Roca Espiau. Radiodiagnóstico. FEETEG

EDITORES ASOCIADOS

José Elías García Ortiz. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Guadalajara. México
Paula Rozenfeld. Investigadora Independiente CONICET. La Plata. Argentina
Feliciano Ramos Fuentes. Dpto. Pediatría. Universidad de Zaragoza
Laura López de Frutos. Bióloga. Genetista. Zaragoza
Jorge Cebolla Sanz. Bioquímico. Veterinario. Zaragoza
Marcio Andrade Campos. Hematólogo. Barcelona
Ignacio de Blas Giral. Dpto. Patología Animal. Universidad de Zaragoza
Esther Franco García. Hematóloga. Zaragoza
Domingo González Lamuño. Presidente de AECOM
Jesús Villarrubia Espinosa. Hematólogo. H. Ramón y Cajal. Madrid
Eduardo López Santamaría. Presidente Asociación AELALD
Teresa Pérez Valero. Presidenta de ASPHER
Soledad Prieto Rodríguez. Presidenta de AEEFEG

CONSEJO EDITORIAL

Francesc Palau Martínez. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona
Ralf Koehler. Investigador ARAID. Universidad de Zaragoza

DISEÑO

Andrés Ferrer

SECRETARÍA GENERAL

Concepción Pérez Valero



SANOFI GENZYME



en-LISOS ha sido creada para facilitar la comunicación en lengua española entre los miembros de la gran comunidad de hispanoparlantes dedicados al estudio y manejo de las enfermedades de depósito lisosomal (EDL).

Pretende mejorar la comunicación y ofrecer información actual con respecto a los avances importantes en diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las EDL proporcionando resúmenes concisos y fáciles de leer de hallazgos recientes importantes en investigación básica, clínica y traslacional. La información presentada en no representa necesariamente las opiniones, creencias o posiciones de la Revista. **en-LISOS** no se responsabiliza de ningún error u omisión en los contenidos; la confianza en cualquier información presentada corre por cuenta y riesgo del usuario.

El contenido de la publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo la fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del propietario del Copyright. Los manuscritos se aceptan en forma de resumen en el caso de que hayan sido publicados previamente con el consentimiento expreso de los editores de la revista.

El contenido de la Revista está protegido por el copyright © 2022 FEETEG. Reservados todos los derechos.