

ESTADO BIBLIOGRÁFICO DE LOS DOMINIOS NEUROPSICOLÓGICOS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE SANFILIPPO

PAULA MICHELLE GAMBA MEDINA ID: 498841

TRABAJO DE GRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE PSICÓLOGA

Tutora:

PS. MS. ALEJANDRA RIZO ARÉVALO

Lector:

PS. MS. DIANA MARCELA LEÓN PACHÓN

CORPORACIÓN UNIVERSITARIA MINUTO DE DIOS  
FACULTAD DE CIENCIAS HUMANAS Y SOCIALES  
PROGRAMA DE PSICOLOGÍA  
BOGOTA D.C.

2020

## **Resumen**

La Mucopolisacaridosis (MPS) tipo III o Síndrome de Sanfilippo, es una enfermedad huérfana que hace parte de los trastornos lisosomales por errores innatos del metabolismo, que se caracteriza por la acumulación de Herapán Sulfato debido a la deficiencia de 1 de 4 enzimas que catabolizan este sustrato. Esta patología es caracterizada por el retraso global del desarrollo y la presentación de trastornos conductuales.

En el estudio de este síndrome se han establecido fases en la progresión sintomática, donde se ven involucrados significativamente procesos cognitivos como la atención, la memoria, el lenguaje y la motricidad. Debido a la pérdida de estas funciones en la población con MPS III, es importante informar sobre el estado actual de los procesos neuropsicológicos en pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo.

Dada la pérdida de dichas funciones, el objetivo de esta revisión es informar sobre el estado actual de los procesos neuropsicológicos en pacientes con MPS III, lo anterior mediante una revisión narrativa que permita establecer el progreso de la enfermedad, la afectación cognitiva y los posibles elementos que pueden favorecer el desarrollo neuropsicológico en pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo.

**Palabras clave:** Mucopolisacaridosis, Síndrome de Sanfilippo, Neuropsicología, Déficit cognitivo, Pruebas neuropsicológicas, Test Neuropsicológicos.

## **Abstract**

Mucopolysaccharidosis (MPS) type III or Sanfilippo syndrome, is a human disease that is part of lysosomal disorders due to inborn errors of metabolism, characterized by the accumulation of Heparán Sulfate due to the deficiency of 1 of 4 enzymes that catabolize this substrate. This pathology is characterized by the global delay of development and the presentation of behavioral disorders.

Phases in symptomatic progression have been established in the study of this syndrome, where cognitive processed processes such as attention, memory, language and motor skills are involved. Due to the loss of these functions in the MPS III population, it is important to report on the current state of neuropsychological processes in patients diagnosed with Sanfilippo Syndrome.

Given the loss of various functions, the objective of this review is to report on the current state of neuropsychological processes in patients with MPS III, the foregoing through a narrative review that allows establishing the progress of the disease, cognitive impairment and possible elements that can Please neuropsychological development in patients diagnosed with Sanfilippo Syndrome.

**Keywords:** Mucopolysaccharidosis, Sanfilippo syndrome, Neuropsychology, Cognitive deficit, Neuropsychological tests, Neuropsychological Test

## Tabla de contenido

Introducción.....	6
Planteamiento del problema.....	8
Pregunta problema.....	13
Justificación .....	13
Objetivo .....	15
Objetivo general .....	15
Objetivos específicos.....	16
Metodología.....	16
Criterios de inclusión y exclusión del material bibliográfico .....	17
Procedimiento.....	17
Análisis de Resultados.....	18
Enfermedades huérfanas, raras o ultra huérfanas.....	18
Síndrome de Sanfilippo.....	25
Neuropsicología (NPS) en Síndrome de Sanfilippo.....	38
Conclusiones.....	49
Referencias .....	53

## Índice de tablas

Tabla 1 Tipos de Mucopolisacaridosis (MPS) .....	24
Tabla 2 Variantes del Síndrome Sanfilippo.....	27
Tabla 3 Aplicación de pruebas NPS en pacientes con MPS III.....	47

## Introducción

El Síndrome de Sanfilippo se describió por primera vez en el año 1963, mediante la recopilación de diversos casos clínicos que presentaban síntomas como retraso cognitivo leve, hepatoesplenomegalia, segregación anormal y excesivas de sulfato de heparina en la orina en niños (Sanfilippo et al, 1963). Desde ese momento se ha estado estudiando este síndrome de forma interdisciplinaria y se han identificados diversas características sintomáticas, donde se destaca el retroceso o pérdida de habilidades cognitivas ya adquiridas (Valstar, 2008).

De acuerdo con lo anterior, este trabajo tiene como objetivo *Informar sobre el estado actual de los procesos neuropsicológicos en pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo, mediante una Revisión Narrativa*, que tiene como finalidad describir y sintetizar de forma crítica un tema particular (Fortich, 2013). Esto debido al vacío conceptual, la falta de conocimiento sobre el síndrome que retrasan el diagnóstico, lo cual implica la continuidad de la pérdida cognitiva al no obtener intervención médica y terapéutica (Martínez, 2013; Pareja, 2017).

Ahora, las razones por las cuales es relevante el desarrollo de esta revisión son:

1. Mejorar la calidad de vida de los pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo, tras la divulgación de esta patología, capacitando al personal médico y así llevar a cabo diagnósticos tempranos y ejecutar tratamientos eficaces.
2. Develar los vacíos conceptuales desde el paradigma neuropsicológico a nivel de evaluación, diagnóstico, compromiso de los procesos cognitivos y rehabilitación de estos pacientes, para ampliar el campo de trabajo de la neuropsicología.

3. Siguiendo lo anterior, proponer nuevos métodos de evaluación diagnóstica y rehabilitación neuropsicológica.

4. Aportar a la comunidad científica y al desarrollo de la disciplina en métodos de evaluación para nuevas poblaciones con déficit cognitivo.

Así, la metodología para el desarrollo de este documento se sustenta en la Revisión Narrativa que constituye una forma de investigación pertinente para la formación continua y actualización del conocimiento de forma breve, a partir de la recopilación, descripción y sintetización de estudios e investigaciones que abordan el Síndrome de Sanfilippo analizados desde una perspectiva crítica (Fortich, 2013; Terezinha, 2007; Zillmer y Díaz-Medina, 2018).

A su vez, los temas abordados en esta revisión responden a: la *presentación clínica* del síndrome donde se describen los signos y síntomas que presenta la patología, *la etiología* que abarca la mutación genética como parte de la gran categoría de MPS y el almacenamiento molecular, *la epidemiología* que describe la prevalencia del síndrome, *la diagnosis* que presenta el conocimiento diferencial de los signos y síntomas, donde se diferencian y detallan las variantes y el fenotipo que comprende el Síndrome de Sanfilippo desde una postura genética, molecular y neurocientífica, finalmente se describe la relación de la patología con los dominios neuropsicológicos y detalla el abordaje de la neuropsicología en este síndrome. De este modo se puede concluir que, si bien se han determinado las manifestaciones clínicas cognitivas para el Síndrome de Sanfilippo, el establecimiento del perfil neuropsicológico y la descripción de los dominios cognitivos es insuficiente.

## **Planteamiento del problema**

Entender la magnitud de una enfermedad huérfana y el carácter evolutivo severo como es el caso del Síndrome de Sanfilippo, implica hacer un abordaje interdisciplinario del plan de acción, intervención y divulgación de una población alejada por el área investigativa, el ámbito clínico y jurídico (Pareja, 2017).

Por su parte, las implicaciones asociadas al vacío conceptual y práctico respecto al Síndrome desfavorecen a esta población, puesto que la evolución de la discapacidad intelectual y trastornos conductuales conlleva a la degradación de otras áreas no cognitivas como la calidad de vida de estos pacientes y sus cuidadores (Pareja, 2017; Stop Sanfilippo fundación, 2016). De este modo Alvear-Sedan, Barboza-Ubarnes y Grijalba-Romero (2013) indican que es fundamental la sensibilización y capacitación del grupo clínico para que a pesar de las dificultades que implica el diagnóstico y el tratamiento de esta población, es esencial detectar esta patología en estadios iniciales para intervenir de forma temprana y prevenir secuelas de carácter irreversible. También mencionan que la implementación de estrategias terapéuticas, pueden disminuir el impacto de la enfermedad, mejorando la calidad de vida y la expectativa de años de vida.

Ahora bien, el Síndrome de Sanfilippo es categorizado como enfermedad rara, por ende es poco usual el diagnóstico de esta patología a nivel mundial (Resolución 005265, 2018 art. 4) en comparación con otro tipo de enfermedades genéticas, sin embargo, la baja prevalencia de este síndrome no hacen de él una patología de bajo riesgo, por el contrario el grado de complejidad sintomática y la aparición de síntomas comórbidos con otras patologías de orden psiquiátrico (Shapiro et al, 2019), dificultan aún más la diagnosis y el tratamiento clínico.

Por otra parte, la gravedad en la sintomatología del Síndrome es debe a la neurodegeneración y la discapacidad intelectual que involucra síntomas como el retraso en el desarrollo y regresión de habilidades cognitivas y motoras, problemas de comportamiento y finalmente demencia (Barone, Pellico, Pittalà, y Gasperini, 2018); pero ¿qué implica la discapacidad intelectual (DI) o discapacidad cognitiva? Para dar respuesta a esta pregunta primero se debe entender que es una discapacidad y para ello la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2020) de forma generalizada define la discapacidad en tres componentes: *las deficiencias* que corresponden a problemas que afectan a una o más estructuras o funciones corporales, *las limitaciones de la actividad* que son las dificultades para ejecutar acciones o tareas y por ultimo *las restricciones de la participación* que son problemas para participar en situaciones vitales. Por consiguiente, la discapacidad es un fenómeno complejo que marca una relación entre las características del organismo humano y la sociedad en la que el sujeto participa.

Por su parte, el Ministerio de Salud colombiano refiere que las personas en condiciones de discapacidad son aquellas personas que presentan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales (Const. De Colombia. Definiciones y principios, art 2, § 1), por su parte la discapacidad es un concepto evolutivo que resulta de la interacción entre las personas con deficiencias, los esquemas, la actitud resultante de la relación y al entorno que evitan su participación plena y efectiva en la sociedad en igualdad de condiciones (Const. De Colombia. Definiciones y principios, art 2, § 2). De acuerdo con el enfoque biopsicosocial, la discapacidad desde una perspectiva relacional es el resultado de interacciones complejas entre las limitaciones funcionales (físicas, intelectuales o mentales) de la persona y de su contexto, que representan las circunstancias en las que vive. Al igual que la OMS este enfoque adopta tres áreas en su definición, estas son las

deficiencias, limitaciones en la actividad y restricciones en la participación, denotando los aspectos negativos de la interacción entre un individuo con discapacidad y los factores contextuales individuales (Vázquez-Barquero, 2001).

De este modo la OMS y la Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo, AAIDD, (anteriormente denominada Asociación sobre Retraso Mental, AAMR) y la Asociación Americana sobre Deficiencia Mental o como sus siglas en inglés (AAIDD) definen como discapacidad intelectual a las limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo que en un estado funcional involucra habilidades conceptuales, sociales y de adaptación práctica. Y como característica una discapacidad intelectual usualmente se manifiesta antes de los 18 años

Por su parte el DSM-V y el CIE 11 renombran este término y lo denominan Trastorno del Desarrollo Intelectual (TDI) donde argumentan el inicio de este trastorno durante el desarrollo, del mismo modo la OMS incluye las limitaciones en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo. Ahora es importante puntualizar la importancia e influencia del contexto, lo ineludible del apoyo y estimulación en los contextos donde se desarrolla el sujeto como el trabajo, institución educativa, entre otros, en el desarrollo del TDI (American Psychiatric Association, 2015).

Ahora bien, el estudio del TDI está íntimamente relacionado con la neuropsicología y la neurología, puesto que estas disciplinas tienen como fin el estudio de la relación entre el encéfalo, los procesos cognitivos o capacidades mentales y la conducta. Por su parte la neuropsicología imparte una metodología más rigurosa que va más allá de puntuaciones psicométricas, y del establecimiento del Coeficiente Intelectual (CI) como única medida para el diagnóstico de TDI, ya que se toma al sujeto de forma integral dando valoración no solo a las descripciones cuantitativas, sino a la cualitativa, de este modo la

elaboración de perfiles neuropsicológicos abarcan diversas áreas cognitivas para la determinación del estado cognitivo y así emitir un diagnóstico certero y detallado de diversas funciones cognitivas (Esteba- Catillo, 2015)

Aunque el Síndrome de Sanfilippo usualmente no es referido por la literatura con el diagnóstico de discapacidad intelectual, cuenta con algunos criterios descritos en el DSM V para el diagnóstico de TDI como retroceso y pérdida de funciones cognitivas y muerte neuronal significativa hasta desarrollar un trastorno neurocognitivo mayor. Por ende, la participación interdisciplinaria de especialistas en neuropsicología y neurología, seguirá siendo muy importante para el tratamiento de este trastorno y así se puede garantizar el progreso en la calidad de vida del paciente (Stop Sanfilippo, 2016).

Teniendo en cuenta la limitante de esta patología como enfermedad huérfana, la situación de discapacidad y déficit intelectual el diagnóstico carece de claridad y la implementación de tratamiento de forma temprana implican un alto costo para el paciente y su familia, ya que no se efectúan las garantías y las obligaciones circunscritas por el Ministerio de Salud y de Seguridad Social, debido a su baja prevalencia, la falta de compromiso de estos sistemas y de profesionales interdisciplinarios que brinden tratamiento a esta población (Pareja, 2017).

La falta de tratamientos para retrasar o menguar el deterioro progresivo del estado cognitivo en estos pacientes se debe a la ausencia de estudios neuropsicológicos en esta población. Es raro que los pacientes sean remitidos a consultas de neuropsicología clínica infantil, por lo que pocos psicólogos clínicos están familiarizados con estos trastornos (Pareja, 2017). En los últimos años, los avances en genética y el conocimiento de las condiciones causales de algunas de estas enfermedades están abriendo la puerta a posibles tratamientos, haciendo de la evaluación neuropsicológica una herramienta útil para

monitorear funcionalmente la progresión de la enfermedad y los efectos de varios tratamientos. Sin embargo, en la actualidad el manejo de esta enfermedad se dirige más al alivio sintomático que a la cura (Deshpande y Sathe, 2015). y al no promover la investigación de estas patologías en áreas como la psicología y neuropsicología no se aporta al fortalecimiento académico de los nuevos profesionales que como ya se ha mencionado anteriormente dificulta el diagnóstico, el desarrollo de nuevos tratamientos y el seguimiento al paciente (Pareja, 2017; Stop Sanfilippo, 2016). Por su parte, esta situación conlleva a la generación y promoción de diagnóstico alternativos y erróneos como los trastornos del neurodesarrollo. Pongamos como caso el trastorno de espectro autista (Shapiro y cols, 2015; Shapiro y cols., 2019; Wijburg, 2013; Wolfenden, Wittkowski, y Hare, 2017).

Desde esta perspectiva el diagnóstico temprano puede ayudar a reducir la carga inicial del cuidador, sin embargo, no es usual que el diagnóstico se realice en la infancia, dado que, la rareza de la enfermedad, lo tenue de algunos fenotipos y los síntomas comórbidos con otras patologías implican que estos pacientes deban asistir a múltiples especialistas antes de ser diagnosticados usualmente por genetistas. Ahora bien, el rol de la neuropsicología y las consultas clínicas con esta especialidad son imprescindibles para iniciar y apoyar al proceso diagnóstico y posterior a este proceso pueden servir como guía para la atención de cada fase clínica en el síndrome para los familiares, ya que Shapiro, et al. (2019), indican que el rol de cuidador de los pacientes con Sanfilippo es proporcionado principalmente por padres, pero los hermanos, parientes, parejas o profesionales que pueden brindar apoyo al proceso.

Ahora bien, no es evidente la participación de la neuropsicología en la documentación del análisis y tratamiento de las funciones cognitivas en estos pacientes,

puesto que son más frecuentes los estudios realizados desde otras disciplinas como la genética, biomedicina o medicina molecular que evalúan las anomalías neurológicas sus consecuencias en algunas habilidades cognitivas y el desarrollo de las funciones adaptativas en modelos animales como los desarrollados por Abitbola et al. 2010; Bhaumik et al., 1999; Cressant et al, 2004; Fischer et al, 1998; Fu, Bartz, Stephens, y McCarty, 2012; Hemsley y Hopwood, 2005; Langford-Smith et al, 2011.

De acuerdo con las manifestaciones clínicas primarias, la naturaleza del curso clínico del Síndrome de Sanfilippo y el vacío conceptual anteriormente expuesto, es fundamental la participación de profesionales como neuropsicólogos y neurólogos capacitados en la patología para la intervención de su curso y documentación del mismo, promoviendo así la viabilidad de la recopilación de estos saberes para la construcción de nuevas propuestas en el manejo y tratamiento clínico del síndrome, por ello surge la siguiente pregunta de investigación:

### **Pregunta problema**

¿Cuál es el estado bibliográfico de los dominios neuropsicológicos en pacientes con Síndrome de Sanfilippo identificados mediante una revisión narrativa?

### **Justificación**

El fin de este documento es develar los vacíos y contraposiciones conceptuales que han surgido tras la descripción inicial del Síndrome de Sanfilippo en 1963 y el avance de la medicina, genética y neuropsicología con relación a las habilidades, procesos o funciones cognitivas y conductas adaptativas de esta población.

Para ilustrar mejor este fenómeno se realiza una búsqueda exhaustiva con criterios de inclusión/exclusión, que permiten diferenciar características, diagnósticos, tratamientos y seguimientos de los pacientes con Síndrome de Sanfilippo en Colombia, de este modo se tienen en cuenta investigaciones y estudios que recuentan las historias naturales en estos pacientes, como los realizados por Velasco, Sánchez, Martín y Umaña (2016) y Gómez, García- Robles y Suárez- Obando (2012), quienes realizan un abordaje integral del diagnóstico al tratamiento y artículos como el realizado por Rodríguez y Gómez en el año 2003, donde se puntualiza la ausencia de opciones no farmacológicas como formas de tratamiento, escaso seguimiento de orden psicológico, ausencia de perfiles neuropsicológicos en población colombiana y abordaje integral para las familias de estos pacientes (Deshpande y Sathe, 2015).

Este documento está basado en la metodología de revisión narrativa , que tiene como fin recopilar información suficiente para el análisis (Fortich, 2013) y contribución a la comunidad científica desde otros campos de estudio, teniendo en cuenta que desde la medicina se está poco familiarizado con la presentación clínica de una patología rara como la Mucopolisacaridosis, por la variabilidad y complejidad de sus manifestaciones, así como la comorbilidad con otros trastornos de índole psiquiátrico (Deshpande y Sathe, 2015), permiten que especialidades como la neuropsicología aporten a su comprensión y tratamiento. Por otra parte, este síndrome es considerado por la Const. De Colombia. Reconocimiento de las enfermedades huérfanas como asunto de interés nacional, art 3 refiere que el gobierno debe garantizar el acceso a los servicios de salud para el tratamiento y rehabilitación a los pacientes que padecen alguna enfermedad de esta índole, con el fin de beneficiar efectivamente a esta población con diferentes planes, programas y estrategias de intervención en salud.

De este modo, esta revisión sintetiza el abordaje clínico neuropsicológico que se ha implementado en esta población, así como los vacíos terapéuticos con relación a las necesidades del paciente, para ampliar las áreas de intervención de esta disciplina y sea posible la formulación nuevas estrategias que correspondan a las necesidades de la población (Stop Sanfilippo, 2016) para que sean implementadas en diferentes entidades medicas u hospitalarias. Como se evidencia en el estudio realizado por Shapiro y colaboradores en el año 2015 quienes crean e implementan The Sanfilippo Behavior Rating Scale (SBRS) con el fin de identificar las conductas y el estado cognitivo en diferentes dominios. Cumpliendo así con la Min. De Salud y Protección. Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas, art 2, declara que el seguimiento periódico y sistemático en la actividad de atención de las entidades responsables y a cargo de estos pacientes, así mismo evalúa el estado de implementación y desarrollo de la política de atención de dicha población. Puesto que diversos tratamientos y diagnósticos no son incluidos dentro del plan de beneficios en salud, debido a la falta de capacitación del personal médico e incumplimiento de las políticas públicas, por parte de las entidades hospitalarias (Pareja, 2017).

## **Objetivo**

### **Objetivo general**

Informar el estado bibliográfico de los dominios neuropsicológicos en pacientes con Síndrome de Sanfilippo identificados mediante una revisión narrativa

## **Objetivos específicos**

Identificar el abordaje conceptual del Coeficiente Intelectual en pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo.

Conceptualizar los dominios neuropsicológicos de los pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo.

## **Metodología**

Los artículos de revisión constituyen una forma de investigación pertinente para la formación continua, mediante la actualización del conocimiento en corto tiempo respecto a una temática de interés. (Fortich, 2013; Terezinha, 2007; Zillmer y Díaz-Medina, 2018). De este modo los artículos de revisión son considerados como estudios detallados, selectivos y críticos que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto (Merino-Trujillo, 2011).

El diseño metodológico que se desarrolla en el presente documento corresponde a una revisión narrativa, que se define como estudio bibliográfico en el cual se recopila, explora, describe, sintetiza y discute información respecto al desarrollo de un tema determinado, bajo una perspectiva teórica y contextual, con el fin de ser analizadas críticamente desde el punto de vista del autor (Fortich, 2013; Terezinha, 2007; Zillmer y Díaz-Medina, 2018), para ello se tuvo en cuenta una selección rigurosa de material académico a consultar y posteriormente analizar.

## **Criterios de inclusión y exclusión del material bibliográfico**

Para elaborar esta revisión narrativa se realiza la búsqueda exhaustiva de 90 documentos académicos basados en los paradigmas neuropsicológico, médico y genético para la construcción sustentable y dinámica de una matriz bibliográfica, donde se incluyen documentos como:

- Libros académicos de genética, neurociencia y neuropsicología.
- Guías de practica clínica.
- Cartillas referentes al Síndrome de Sanfilippo y Rehabilitación NPS.
- Artículos de investigaciones empírico analítica y experimentales con modelos animales relacionadas con el Síndrome de Sanfilippo, Mucopolisacaridosis, MPS III, Neuropsicología y Rehabilitación Neuropsicológica en idioma inglés, español y portugués.
- Artículos científicos
- Tesis de maestría y doctorado relacionadas con el Síndrome de Sanfilippo.

Así mismo, se excluyeron documentos como:

- Artículos de divulgación pública como blogs o wikis.
- Artículos sin fecha de publicación y sin autor.
- Resúmenes publicados de eventos académicos.
- Documentos grises o no convencionales.

## **Procedimiento**

Para la obtención de documentos interdisciplinarios se realizó la búsqueda en bases de datos como Scielo, Dialnet, Scopus, NCBI, Science Direct, PubMed, puesto que estas

bases cuentan con criterios de calidad para la publicación de artículos científicos, eximiendo así la divulgación de documentos no convencionales. También se efectuó la búsqueda en metabases de universidades, bibliotecas digitales y en el buscador de Google Académico para el acceso libre de artículos, guías, cartillas y libros, tras la validación de descriptores de búsqueda en la plataforma de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

Se utilizaron las siguientes palabras clave para la búsqueda general: *Síndrome de Sanfilippo, Mucopolisacaridosis (MPS) III, procesos neuropsicológicos*. Teniendo en cuenta la complejidad de la temática, se hizo una búsqueda más específica, los términos implementados fueron: coeficiente intelectual, dominios neuropsicológicos como atención, memoria, lenguaje, gnosis, praxias y funciones ejecutivas, rehabilitación neuropsicológica y Síndrome de Sanfilippo tenue.

Una vez seleccionados los documentos a consultar, se procedió a la lectura y organización del estado actual de los dominios neuropsicológicos en el síndrome que dan como resultados dos secciones, la primera corresponde a la recopilación de la presentación clínica del síndrome y la segunda a los procesos neuropsicológicos.

## **Análisis de Resultados**

### **Enfermedades huérfanas, raras o ultra huérfanas**

El boletín de la OMS para el año 2012 definió como enfermedad huérfana, rara o ultrahuérfana a toda patología de baja prevalencia, que presenta una perseverancia igual o menor a 1 caso por cada 100.000, de ellas se estiman cerca de 7.000 patologías, que afectan en promedio al 7% de la población mundial.

Sin embargo, este término difiere bajo la legislación de cada país y la estimación de prevalencia en el mismo, siendo este el caso de Colombia que al igual que la OMS define las enfermedades *huérfanas, rara o ultrahuérfana* como toda patología de baja prevalencia, con la diferencia en la estadística de prevalencia poblacional, que corresponde a 1 caso por cada 5.000 personas en Colombia (Const. De Colombia. Otras disposiciones, art 140, art 2) . Además, se especifica que estas patologías suelen ser de carácter evolutivo severo y con un alto índice de mortalidad (Const. De Colombia. Definición y principios, art 140, art 2) sujeto a la variabilidad geográfica, social y temporal por falta de un diagnóstico oportuno y preciso, que en gran medida es consecuencia de la poca experiencia y escasa información respecto a estas patologías (Servin, Avalos, Pedrini y Lafuentes, 2014).

Se debe puntualizar que además de la discrepancia en la prevalencia establecida por la OMS, la estimación de las enfermedades que pertenecen a esta gran categoría patológica es menor al que propone la OMS, siendo 2.198 enfermedades huérfanas recopiladas en la resolución 5265 del año 2018 por el Ministerio de la Salud y Protección incluidos los subtipos y variantes identificadas de cada patología en Colombia.

Por otra parte, no todo son discrepancia ya que Servin, Avalos, Pedrini y Lafuentes, (2014) refiere que estas cerca de 7.000 patologías a nivel mundial presentan similitudes y en estas su origen o etiología, puesto que alrededor del 75% de la enfermedad en la población son de orden genético, donde el 4 % son mutaciones genéticas de *novo* que usualmente se manifiestan en edad pediátrica, de este modo el 25% de la población excedente presentan enfermedades infecciosas, endocrinas, autoinmunes o tumorales crónicas y progresivas muy raras, que habitualmente se expresan desde el

nacimiento o la infancia, sin embargo, aproximadamente el 50% pueden presentarse en la edad adulta (Servin et al, 2014).

### **Errores innatos del metabolismo: Enfermedades de almacenamiento Lisosomal**

Entre estas enfermedades o síndromes con etiología genética se encuentran las patologías por disfunción metabólica hereditaria o errores innatos del metabolismo, que son trastornos bioquímicos determinados genéticamente por el funcionamiento de las moléculas proteicas como los trastornos genéticamente determinados del lisosoma (Méndez, Zaldívar, y González, 2002; Barrera et al, 2014).

Las enfermedades o trastornos de almacenamiento lisosomal o como sus siglas en inglés los denominan *Lysosomal Storage Diseases* (LSD) generalmente son trastornos progresivos y multisistémicos de inicio temprano, caracterizados por la presencia de "cuerpos de almacenamiento" en las células, causados por la acumulación lisosómica de macromoléculas no catabolizadas, esto como resultado de defectos o ausencia de enzimas lisosómicas, proteínas lisosómicas y en algunos casos de proteínas no lisosómicas involucradas en la biogénesis lisosomal (Heon-Roberts, Nguyen, y Pshezhetsky, 2020; Meikle, 1999).

Las LSD son un conjunto de aproximadamente 50 procesos patológicos diferentes con una prevalencia general del 1/1.500 a 1/7.000 nacidos vivos (González Lamadrid, 2007), que se originan tras la incapacidad de la degradación de macromoléculas que induce a la acumulación de estas en el lisosoma, debido a un defecto funcional específico (Méndez, Zaldívar y González, 2002). Como característica, la identificación epidemiológica indica que este trastorno se presenta sin exclusión ni mayor prevalencia en grupos étnicos o sexo de forma aleatoria, ya que la condición en su gran mayoría es

autosómica recesiva o ligada al cromosoma X y usualmente son de carácter progresivo o degenerativo (Suárez, 2016). Entre otras características comunes de diversas LSD se incluyen las anomalías óseas, organomegalia, disfunción del sistema nervioso central, pelo grueso y facies (Meikle, 1999).

En su gran mayoría las enzimopatías son consecuencia de diversas mutaciones en la estructura genética, de este modo Méndez, Zaldívar y González (2002) presentan las posibles mutaciones como etiología de las LSD en las siguientes categorías:

- *Enfermedades por mutaciones*, generalmente aisladas que corresponden a genes estructurales codificadores de hidrolasas. Si la mutación impide la transcripción a ARN o su traducción, se sumará la ausencia de proteínas enzimáticas detectable inmunológicamente.
- *Enfermedades* en las cuales la *proteína enzimática lisosomal no es ubicada y procesada* correctamente en los lisosomas por la incapacidad de generar la señal de reconocimiento.
- *Enfermedades* en las que la *proteína enzimática es inestable* en los compartimentos prelisosomal o lisosomal.
- *Enfermedades por defectos* en algunas de las *proteínas activadoras* específicas de hidrolasas que catabolizan los esfingolípidos (SAP).
- *Enfermedades* en las que se ve *afectado el mecanismo de transmisión* de la membrana de los metabolitos que deben emerger del lisosoma.

Aunque cada LSD es el resultado de mutaciones en un gen diferente, todas poseen una característica bioquímica en común, siendo esta característica la acumulación de sustratos normalmente degradados dentro de los lisosomas. En particular el material almacenado y los sitios de almacenamiento varían en órganos y tejidos. Sin embargo,

diversos tipos de sustratos acopiados son comunes en diversos sistemas, esto permite formular categorías amplias de LSD como Mucopolisacaridosis, lipidosis, glucogenosis y oligosacaridosis (Meikle, 1999; Menéndez, Zaldívar y González, 2002).

Ahora bien, con el advenimiento de la biología molecular y la caracterización de muchos de los genes de las LSD indican que el rango de gravedad puede atribuirse en parte a diferentes mutaciones dentro del mismo gen. Sin embargo, las correlaciones genotipo-fenotipo no siempre se mantienen dado que algunas LSD no presentan síntomas (Dandana et al. 2015). Por otra parte, autores como Meikle, (1999) refieren que factores como el medio ambiental y los antecedentes genéticos pueden tener un papel importante en el rango de gravedad de las patologías.

### **Mucopolisacaridosis (MPS)**

Como se ha descrito anteriormente entre las LSD o enzimopatías se encuentran las Mucopolisacaridosis (MPS), que son un conjunto de enfermedades ligadas al disfuncionamiento lisosomal y a la deficiencia enzimática, que impide la degeneración de sustancias intermedias del metabolismo, específicamente de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos (GAG's) en los lisosomas, produciendo así la acumulación de los mismos (Suárez et al, 2016).

Los GAG's están constituidos de cadenas de polisacáridos lineales, estructurados por unidades de disacáridos repetidas posteriormente se agrupan con proteínas centrales, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos conforman gran parte de la matriz extracelular de tejidos, (Alvear-Sedan, Barboza-Ubarnes y Grijalba-Romero, 2013; Merida, Chaves, Belmiro y Wanderley, 2018).

La estructura los GAG's está compuesta por grupos sulfato, ácidos carboxílicos de los ácidos urónicos, que atribuyen a estas moléculas una alta densidad de cargas negativas. Con normalidad esta carga es conferida por residuos de azúcares ácidos como ácidos hexurónicos o grupos sulfato en diversas posiciones a lo largo de las cadenas GAG's. Las cadenas GAG's poseen subdominios o subgrupos que permiten interacciones biológicamente importantes con una amplia variedad de proteínas reguladoras. Por su parte los GAG's se extienden desde los núcleos de proteínas PG a los que están unidos covalentemente (Merida et al. 2018; Prydz, 2015).

En cuanto a la funcionalidad y transformación de estas, en las cadenas se evidencian la alternancia de azúcares ácidos con azúcares amino en unidades disacaridas repetidas denominadas ácido glucurónico (GlcA), que se convierten en ácido idurónico (IdoA) tras la epimerización de C5 durante la síntesis de heparina sulfato (HS) y heparina y en la conversión de condroitín sulfato (CS) en dermatán sulfato (DS). Del mismo modo la epimerización y sulfatación a lo largo de las cadenas GAG's promueven interacciones iónicas con factores de crecimiento y otras moléculas de señalización, regulando así el desarrollo y el crecimiento e influyendo en los procesos inmunológicos (Prydz, 2015).

Por otra parte, para degradar o metabolizar los GAG's se requiere de 10 enzimas, siendo cuatro glicosidasas, cinco sulfatasas y una hidrolasa no hidrolítica (Menéndez-Sainz, González-García, Zaldívar-Muñoz, González-Quevedo, 2006). El fallo enzimático o las LSD conduce a la no degradación por diversas vías catabólicas y al acaparamiento de GAG's en los lisosomas, generando el depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados, que como consecuencia implican fallas multisistémicas, muerte y deformación celular conforme al sistema de mayor almacenamiento (Alvear-Sedan, Barboza-Ubarnes y Grijalba-Romero, 2013).

Por otra parte, Walkley, 2014 refiere que la acumulación de GAG's conlleva a una acumulación secundaria de otros compuestos, como ejemplo el acaparamiento de lípidos como los gangliósidos y el colesterol en neuronas. Del mismo modo Kowalewski et al. (2012) identifico almacenamiento secundario de gangliósidos como GM2 y GM3 en pacientes con MPS que como se ha explicado anteriormente se cuenta con una acumulación de GAG's como base de esta patología.

Ya comprendido el mecanismo de los GAG's y el proceso de almacenamiento del mismo, debido al fallo o ausencia enzimática en las MPS es pertinente puntualizar que este grupo de patologías está conformado por 7 tipos o síndromes diagnosticados bajo la deficiencia enzimática (observe la tabla 1).

Tabla 1

*Tipos de Mucopolisacaridosis (MPS)*

Tipos de MPS	Subtipos	GAG's
Tipo I	Síndrome Hurler Síndrome Scheie Síndrome de Hurler-Scheie	Dermatán y Herapán sulfato
Tipo II - <i>Síndrome de Hunter</i>	Sin subtipo	Dermatán y Herapán sulfato
Tipo III – Síndrome Sanfilippo	IIIA IIIB IIIC IIID	Herapán sulfato
Tipo IV- Síndrome de Morquio	A B	Queratán y Condroitín sulfato Queratán sulfato
Tipo VI- Maroteaux-Lamy	Sin subtipo	Condroitín sulfato, Dermatán sulfato
Tipo VII - Síndrome de Sly	Sin subtipo	Dermatán y Herapán sulfato
Tipo IX - Síndrome de Natowicz	Sin subtipo	Herapán, Condroitín y Dermatán sulfato

*Nota:* Elaboración propia, adaptado de Dalmau, 2015 y Suarez-Guerrero, Gómez, Arias, y Contreras-García, 2016. Tipos de la MPS tipos y subtipos clasificados bajo la deficiencia enzimática y acumulación de glucosaminoglucanos en la célula excretados e identificados a través de la orina.

Las MPS más frecuentes y con mayores reportes de casos en Colombia son los tipos I, II, IV y VI, siendo el Síndrome de Morquio A el más frecuente, lo que sugiere que Colombia es uno de los países con mayor prevalencia de este Síndrome en todo el mundo, a su vez la MPS menos frecuente es la III y VII (Alméciga-Díaz y Barrera, 2019; Gómez, García-Robles y Suárez-Obando, 2012), en consecuencia, se han realizado grandes aportes documentales y estrategias terapéuticas eficaces a nivel sistémico como la terapia de reemplazo enzimático o (ERT), la terapia génica y la terapia de chaperona farmacológica en las MPS I,II,IV y VI. Sin embargo, la documentación y los tratamientos para la MPS III son escasos a pesar de las necesidades que presentan los pacientes.

### **Síndrome de Sanfilippo**

El Síndrome de Sanfilippo o MPS III fue descrito por primera vez por Silvester Sanfilippo en el año 1963 quien recopila información de casos en estudio clínico donde sobresalen las particularidades sintomáticas en niños que presentaban discapacidad cognitiva leve y hepatoesplenomegalia, al realizar el análisis radiológico se identificó segregación anormal y excesivas de sulfato de heparina en la orina como el informe preliminar del médico Harris en 1961. Igualmente, Sanfilippo et al, (1963) refiere que para el año 1960, se estudiaron 8 pacientes con diversos grados de deterioro cognitivo y mucopolisacaridosis ácida del tipo sulfato de heparina identificadas mediante el análisis radiológico en los hospitales de la Universidad de Minnesot. En 5 de los niños se evidenciaba una apariencia clínica normal o clínicamente no relevantes y 3 presentaban características como *facies toscas* similares a las observadas en el síndrome de Hunter-

Hurler (Sanfilippo, 1963). Teniendo en cuenta los estudios anteriormente descritos Sanfilippo plantea la posible existencia de un nuevo error innato del metabolismo del mucopolisacárido, el cual debía ser considerado tras la aparición de deterioro cognitivo y hepatomegalia en los niños.

A partir del postulado realizado por Silvester Sanfilippo se han empleado diversos estudios en cuanto al curso y desarrollo de los síntomas más severos del síndrome donde se destaca *el deterioro neurocognitivo*, que implica la pérdida de las funciones cognitivas básicas y complejas como las funciones ejecutivas y los *trastornos alteraciones conductuales* como hiperactividad, conductas agresivas y trastorno del sueño como consecuencia de factores biológicos más no psicológicos y la degeneración cognitiva progresiva que varían en su severidad según la diagnosis de fenotípica (Nidiffer y Kelly, 2008; Nijmeijer et al. 2019; Peracha, 2018; Suarez-Guerrero et al, 2016; Wijburg et al. 2013). Más adelante se puntualizan cada una de las características sintomáticas o manifestaciones clínicas presentes en esta patología.

Por otra parte, una de las características celulares de la MPS III es que al ser una enzimopatía cuenta 4 entidades bioquímicas deficientes o *Variantes* denominadas de forma alfabética de la A, a la D (Peracha, 2018). Estas enzimas son: *Heparán sulfatasa* (sulfamidasa),  *$\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa* (NAGLU),  *$\alpha$ -glucosaminida N-acetiltransferasa* (HGSNAT) y *N-acetilglucosamina 6-sulfato sulfatasa* (GNS), que proporciones naturales tienen como función catalizar el Heparán Sulfato (HS) (Fuentes-García, Hernandez- Palazón y Sánchez-Navarro, 2009; Garbuzova-Davis et al. 2011; Muschol et al. 2019). Sin embargo, la deficiencia de estas enzimas producen la acumulación de HS y otras sustancias derivadas de este, como los oligosacáridos o también denominados gangliósidos GM2 y GM3, citocinas inflamatorias, entre otras que

conducen a anomalías cerebrales y sistémicas progresivas en múltiples órganos (Avellaneda, Mojica, García, y Peña, 2014; Barone, Pellico, Pittalà y Gasperini, 2018; Cingi, Beebe, Whitley, y Belani, 2016; Fu, Bartz, Stephens y McCarty, 2012; Fuentes-García, Hernandez- Palazón y Sánchez-Navarro, 2009; Garbuzova-Davis et al. 2011; Muschol et al. 2019).

De este modo Kresse, Wiesmann, Cantz, Hall y Neufeld, (1971) sustentan mediante el análisis de fibroblastos de la piel se establecen las primeras determinaciones bioquímicas como los subtipos la clasificación A y B en Sanfilippo, no obstante, siete años después Kresse, Figura y Klein en 1978 proporcionan evidencia de la existencia de MPS III C con el mismo método de análisis molecular en fibroblastos y finalmente se presenta una última categoría que correspondiendo a MPS III D. Actualmente esta clasificación es retomada y sustentada por autores como Valstar et al, 2008, Shapiro et al, 2019, Meyer et al. 2007, Neufeld y Muenzer, 2001, quienes retoman y presentan la siguiente clasificación:

### **Variantes del Síndrome de Sanfilippo**

Tabla 2

*Variantes del Síndrome Sanfilippo*

Variante	Enzima	Gen	#OMIM
III-A	N- sulfatasa	SGSH	252900
III-B	$\alpha$ -N-acetilglucosaminidasa	NAGLU	252920
III-C	Heparán acetil CoA: $\alpha$ -glucosaminida N-acetiltransferasa	HGSNAT	252930
III-D	6 N-acetilglucosamina 6-sulfatasa	GNS	252940

*Nota:* Elaboración propia, adaptado de Valstar et al 2011. Variantes de la MPS tipo III nominadas de forma alfabética de la A, a la D según la deficiencia enzimática la cual impide la degradación de HS. El código OMIM refiere al código de búsqueda en bases de datos online para estudios genéticos o clínicos.

En un estudio realizado por Kowalewski et al. 2012 con modelos animales se demostró que a partir del análisis genético de la sulfatasa arilsulfatasa lisosómica G (ARSG) específica para los residuos de GlcNS3S en el extremo no reductor (NRE) de la cadena de azúcar se identificaron deficiencias en las cadenas de heparán sulfato en ratones. De este modo ARSG es la N-sulfoglucosamina-3-osulfatasa que falta y muestra especificidad por GlcNS3S disulfatado como sustrato. Por lo tanto, ARSG actúa en la degradación del heparán sulfato y es crucial para el catabolismo de residuos GlcNS3S, que se desulfura inicialmente por el ARSG 3-O-sulfatasa y finalmente por la sulfamidasa. De este estudio se puede concluir que esta acumulación es semejante al depósito presente en el Síndrome de Sanfilippo A-D y, por lo tanto, Kowalewski et al. 2012 indica que dado a la similitud debe denominarse MPS IIIE o Síndrome de Sanfilippo E.

Ahora bien, es imprescindible entender el origen genético de cada variante, puesto que el depósito lisosomal y la enzima deficiente varía según la mutación genética. De este modo se ha reportado que para la variante III-A con el locus cromosómico 17q25.3 González- Meneses, Ramírez y Rodríguez, (2010) indican que se han identifican 81 mutaciones, en las cuales se incluyen 60 silenciosas en SGSH. La variante III-B se ha localiza en la mutación del cromosoma 17q2168 (Valstar et al, 2008) y se han descrito 117 mutaciones diferentes. En la variante III-C se han reportado 41 mutaciones aproximadamente, donde las mutaciones en el gen HGSNAT fueron probadas como causante de esta variante identificada en el cromosoma 8p11.1, y se compone de 18 exones que codifican la secuencia de aminoácidos (Velasco 2016). Y finalmente para la variante III-D y su locus cromosómico 12q14. González- Meneses, Ramírez y Rodríguez, (2010), Avellaneda, Mojica, García y Peña (2014), reportan siete mutaciones en el gen GNS y que

entre estas se ha identificado la primera mutación de copias idénticas del mismo gen, al destacar un rasgo cromosómico determinado, lo que define la mutación homocigótica.

Por otra parte, la diferencia de la presentación clínica no varía entre las variantes de Sanfilippo, esto quiere decir que no se presenta distinción física, conductual, cognitiva o de mortalidad entre las variantes A-B-C-D. Sin embargo, autores como Nidiffer y Kelly (2008) refieren que las variantes IIIB y IIIC pueden ser más fáciles de diagnosticar y presentar similitudes.

Por el contrario, autores como Muschol et al. en 2019 indican que sí se presentan se pueden identificar diferencias en las manifestaciones clínicas y la progresión sintomatológica del síndrome en los subtipos son volubles, debido a las variaciones en la actividad enzimáticas residuales generadas por diversas mutaciones en los cuatro genes afectados. Del mismo modo Khan y cols. (2017) manifiestan que se presentan variaciones entre subtipos, aunque se dan en la expresión fenotípica de forma leve entre los pacientes con MPS III en comparación con otras MPS.

Al igual que Cingi, Beebe, Whitley y Belani. (2016), Garbuzova-Davis et al. (2011), Muschol, Velasco, Sanchez, Martin y Umaña (2016) y Van De Kamp, J., Niermeijer, M., Von Figura, K. y Giesberts, M. (1981), indican que la MPS IIIA presenta disimilitudes con los otros subtipos, porque es considerada como la variante más grave del Síndrome de Sanfilippo, debido a la iniciación temprana de los síntomas, la progresión en la pérdida de habilidades cognitivas es acelerada y su supervivencia es más corta en comparación con los tipos IIIB y IIIC. Igualmente, Valstar et al, (2008) refiere que la variante C a pesar de no ser tan común, presenta un curso más atenuado.

En conclusión, las afecciones o alteraciones cognitivas, la característica más destacada es la pérdida o regresión de las habilidades cognitivas, como ya se indicó es una

característica generalizada de este síndrome, aunque la severidad varía según el fenotipo, viéndose más afectado el severo (Wijburg y cols, 2013).

Ahora bien, la clasificación por variantes, las mutaciones genéticas y el debate respecto a diferencias clínicas en las variantes anteriormente expuesto, no es la única clasificación o especificidad diagnóstica, dado que el Síndrome de Sanfilippo como otras MPS también cuenta con un diagnóstico fenotípico que en comparación con las variantes, este cuenta con unas diferencias estipuladas, puesto que la evolución, la neurodegeneración, severidad, variabilidad, mantenimiento sintomático y pronóstico de vida, depende si la clasificación fenotípica es *severo o tenue/atenuado*. (Valstar, 2008).

De otro modo, estudios como los de Gliddon y Hopwood, 2004 y Yogalingam y Hopwood, 2004 indican que la MPS III cuenta con tres clasificaciones fenotípicas severo, intermedio y atenuado. Sin embargo, estos estudios no detallan el curso clínico del fenotipo intermedio y tenue.

Hay que mencionar, que un fenotipo severo iniciará con la expresión sintomática alrededor de los 3 años de edad, presentará un deterioro cognitivo severo y su pronóstico de vida hasta en la segunda década. Ahora bien, el MPS III atenuado presenta un desarrollo sintomático lento, discapacidad intelectual moderada o leve y un deterioro cognitivo gradual que incluso en se mantiene y no evoluciona en edad adulta (Barone, Pellico, Pittalà, y Gasperini, 2018). En particular gran parte de la literatura reportada indican el desarrollo sintomático del fenotipo severo más no puntualizan en el fenotipo tenue.

Como se indicó anteriormente, la MPS III cuenta con unas características sintomáticas severas y otras leves, a pesar de las diferencias cromosómicas y genéticas las manifestaciones clínicas descritas con mayor frecuencia se evidencian en 3 áreas:

cognitiva, física y conductual y en cuatro fases dependiendo de la edad: fase 1, primeros dos años de vida; fase 2, entre los tres y los cuatro años; fase 3, alrededor de los diez años; fase 4, segunda y tercera década de vida (González, 2016; Suárez et al. 2015; Valstar et al. 2011; Velasco, Sánchez, Martín y Umaña, 2016). A continuación, se describen los diferentes procesos según el área y la fase de acuerdo con los autores citados:

*Cognitiva:*

Fase 1: Desarrollo normal, puede empezar el retraso del lenguaje

Fase 2: Desaceleración y detención total en los hitos del desarrollo, retraso en el lenguaje, retraso psicomotor, deterioro cognitivo progresivo, que finalmente corresponde al diagnóstico de retraso global del desarrollo.

Fase 3: Retroceso o pérdida de habilidades cognitivas ya adquiridas, debido al declive en el desarrollo, igualmente de forma general los pacientes se vuelven dependientes de la atención y acompañamiento de sus cuidadores en edad temprana y desarrollo de su adolescencia debido a la discapacidad cognitiva severa.

Fase 4: Fallecimiento

No obstante, en formas tenues del síndrome las manifestaciones se presentan de forma tardía, la discapacidad cognitiva es estable por un tiempo prolongado e incrementa su rango de vida hasta la adultez, alargando así la vida del paciente y reduciendo (Valstar et al. 2011).

Si bien se han mencionado las manifestaciones cognitivas normalmente asociadas al fenotipo severo es fundamental abordar la *neurodegeneración* en el mismo que aunque no es establecida en ciclos, es uno de los rasgos más relevantes del Síndrome de Sanfilippo, pues en su gran mayoría los síntomas cognitivos son originados por la degeneración severa en el encéfalo. Es importante destacar que a pesar de que el síndrome

afecta principalmente a las neuronas del SNC, no todas las células de este sistema (Fu, Bartz, Stephens, y McCarty, 2012; Garbuzova y cols., 2011; Heldermon y cols., 2007).

Ahora al verse implicado el SNC se presenta retraso en el desarrollo o discapacidad cognitiva progresiva, disfunción neurológica y finalmente trastorno neurocognitivo mayor, de este modo se evidencian cambios patológicos en el cerebro caracterizados por diversos grados de atrofia cortical, dilatación ventricular o ventriculomegalia, dilatación del espacio perivascular, daño funcional de la barrera hematoencefálica, espacios perivasculares dilatados de Virchow-Robin, inflamación neuronal y en algunos pacientes se observan atrofia callosa y cambios cerebelosos junto con anomalías morfológicas en las células de Purkinje, evidentes en los análisis de técnicas de neuroimagen empleadas como Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Resonancia Magnética (RM) en pacientes con este síndrome y estudios postmortem (Fu, Bartz, Stephens, y McCarty, 2012; Garbuzova y cols., 2011; Heldermon y cols., 2007).

Al realizar estudios con ratones con MPS III B Garbuzova et al, (2011) indican que se han evidenciado anomalías ultraestructurales en la etapa temprana del síndrome, en estructuras como los capilares endoteliales de la corteza, el hipocampo, el cuerpo estriado, cerebelo, fugas vasculares, espacios edematosos alrededor de los microvasos y del mismo modo, grandes vacuolas citoplasmáticas en células endoteliales y células perivasculares como efecto de la acumulación del gangliósido GM3 focalizado en el endotelio capilar cerebral.

Del mismo modo, el Síndrome de Sanfilippo comprende la acumulación de metabolitos secundarios en el encéfalo, como los gangliósidos GM2 y GM3, colesterol y

proteínas poliubiquitinadas, ocasionando anomalías neuronales, como la dendritogénesis ectópica, la formación de esferoides axonales y la desmielinización. En efecto, la inflamación cerebral crónica o enema es una característica común de la MPS III (Dawson et al. 2012; Fu et al. 2012).

En el análisis del deterioro neurológico Fu y colaboradores (2012) con la técnica de tinción histopatológica azul de toluidina realizada en modelos animales, se determinaron lesiones de almacenamiento lisosomal que comprenden gran parte de las células satélite o neuronas glía, microglía, oligodendrocitos, pericitos y células de Schwann. Del mismo modo se presenta disminución significativa en las estructuras de fibrillas de colágeno endoneurial que rodean la neurona mielinizada en los Ganglios de Raíz Dorsal (DRG) y desmielinización en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) con la reducción de la vaina de mielina en los nervios espinales. Además, la destrucción de la vaina de mielina es ubicua en los nervios espinales, lo que sugiere la afectación de neuronas sensoriales DRG y neuronas motoras de la médula espinal.

*Física:*

Fase 1: Desarrollo normal.

Fase 2: Hipoacusia, falta de control de esfínteres, otitis, faringitis, diarrea, y otras poco frecuentes como escoliosis, cifosis, lordosis lumbar, síndrome del túnel carpiano.

Fase 3: Pérdida de equilibrio, posibles convulsiones, pérdida importante de la movilidad que genera incapacidad permanente, problemas para deglutir alimentos, déficit en la ejecución de movimientos ya aprendidos como respuesta a un estímulo o apraxia motora.

Fase 4: Fallecimiento asociado a infecciones respiratorias severas.

Por otra parte, estas manifestaciones se encuentran acompañadas de anomalías en la apariencia física o *Facies* son tenues o sutiles en comparación con otras MPS (Kresse, Figura, y Klein, 1978; Suarez et al. 2016), considerándose como características secundarias, dado que como se mencionó en el capítulo anterior la acumulación de GAG's se localiza principalmente en el SNC, las facies, las alteraciones o pérdidas sensoriales y orgánicas no se presentan en neonatos, sino es hasta el primer año de vida que se evidencian estas alteraciones (Buhrman, Thakkar, Poe, y Escolar, 2013; Meyer et al, 2007).

Sin embargo, los rasgos se vuelven evidentes con el curso del síndrome, esto asociado al desarrollo y crecimiento del paciente donde se manifestaran paulatinamente características como: macrocefalia, cabello grueso, hirsutismo, surco naso labial prominente, labio inferior grueso y evertido, macroglosia, hipoacusia; entendida como sordera neurosensorial, degeneración pigmentaria de la retina, infecciones en vías auditivas y en la garganta, hipotonía e hiperplasia (Chen, Li, Wang, y Hsu, J. 1996; Suarez-Guerrero, Gómez Higuera, Arias Flórez y Contreras-García, 2016; Velasco, Sánchez, Martin y Umaña, 2016; White, Karol, White y Hale, 2011; Wood, Cleary e Eastwood, 2018).

Por otra parte, los síntomas menos frecuentes son hepatomegalia o agrandamiento de los órganos, macrocefalia y hernias inguinales que son más frecuentes en otros tipos de MPS, añadiendo a esto escoliosis, cifosis, lordosis, hipoplasia, osteonecrosis de caderas, disostosis múltiples moderadas a leves, (Suarez et al. 2016) del mismo modo se pueden presentar deformidades de caderas, columna vertebral, pies, tobillo y extremidades superiores de magnitud leve (White, Karol, White y Hale, 2011).

Por otra parte, en cuanto a la curva de crecimiento Muschol y et al. (2019) exponen que el peso, estatura y diámetro craneal es normal en recién nacidos con este síndrome, no obstante, en la edad de 2 años los cambios en las características anteriormente mencionadas aumentan significativamente, posterior a ello entre los 4 y 5 años desacelera su crecimiento y es en la madurez donde es más evidente el retraso en el crecimiento.

*Conductual:*

Fase 1: Desarrollo normal.

Fase 2: Trastornos en el sueño, hiperactividad, agresividad, disminuyen conductas sociales como el contacto visual, las expresiones faciales y la respuesta ante el llamado

Fase 3: Cese de hiperactividad, aumenta la espasticidad, alteraciones conductuales significativas.

Fase 4: Disminución paulatina de los trastornos conductuales y pérdida de habilidades motoras como deambulación deteriorada, disfagia, y la aparición de déficits piramidales o síndrome piriforme.

Hay que mencionar, además que hay conductas manifiestas que no son concretadas en una fase específica como: conductas de autoestimulación, trastornos de la alimentación y de la ingestión como la pica, el cual consiste en el consumo persistente de sustancias no nutritivas de forma inadecuada y progresiva por un lapso no menor a un mes (Padilla y Miján de la Torre, 2006; Psychiatric, 2015), entre otros trastornos se identifican apnea obstructiva del sueño, deambulación deteriorada y disfagia (Hassiotis, Jolly y Hemsley 2014, Valstar et al. 2011).

Ahora bien, algunos pacientes con la forma atenuada no presentan trastornos de conducta hasta la edad adulta (Gonzales, 2016) y conservación las funciones motoras (Valstar et al, 2011), sin embargo, faltan estudios que presenten los trastornos, cambios

conductuales mal adaptativos, entre otras manifestaciones clínicas en pacientes con fenotipo tenue.

### **Diagnóstico**

Para el diagnóstico clínico de MPS III, se realizan diversos procesos de análisis en la orina denominados tamizaje de orina, el cual busca determinar la presencia de GAG's en la misma mediante métodos espectrofotométricos utilizando azul de dimetilmetileno, al que se unen los GAG's. Para el síndrome Sanfilippo el GAG's elevado que determina este tipo de MPS es el HS la sensibilidad de este test es del 100%, con una especificidad del 75-100% (Valstar y cols., 2008).

**Cabe resaltar** que los resultados negativos para la determinación de GAG's en la orina, no se descarta del todo si se presentan otros síntomas comórbidos con el Síndrome de Sanfilippo ya que algunos pacientes con formas atenuadas de la enfermedad pueden presentar variaciones en los niveles de excreción de GAG's. **Cabe resaltar** que esta técnica diagnóstica es una de las primeras en detectar las MPS y permite la triangulación de síntomas (Valstar et al, 2008).

Como técnica diagnóstica con la condición de mayor certeza estadística o técnica Gold Standard (Salech, Mery, Larrondo y Rada, 2008) se encuentra la determinación de actividad enzimática en cultivos de fibroblastos de piel, leucocitos, plasma o suero (Valstar y cols., 2008). Se confirma la disminución o ausencia de la enzima N-acetilglucosaminidasa en la degradación del heparán sulfato en leucocitos o fibroblastos del paciente, donde la reducción debe ser menor al 10% y así mismo para el diagnóstico de cada variante del Síndrome de Sanfilippo.

Entre otras técnicas planteadas para el diagnóstico de MPS IIIB se encuentra el análisis en gota de sangre seca, el cual sólo es válido para screening y cuando se presentan resultados positivos deben ser confirmados en muestras de plasma (Valstar y cols., 2008).

Tras las anteriores descripciones genéticas Valstar y colaboradores (2008) plantea que el análisis en gestantes, el cual se realiza en el ensayo de actividad enzimática en células del líquido amniótico o vellosidades coriónicas, es precursor para el diagnóstico genético molecular prenatal. Del mismo modo se debe tener con anterioridad los antecedentes genéticos familiares para determinar los alelos mutados y así el diagnóstico molecular en vellosidades coriónicas sea acertado.

Avances en métodos diagnósticos de alto rendimiento plantean el análisis de la secuencia completa del genoma codificador de proteínas o mejor denominado como exoma (Gómez, Reguero y Coto, 2016) para la detección y diagnóstico de la MPS tipo III y las afecciones relacionadas, que busca secuenciar únicamente las regiones codificadoras de proteínas del genoma, llamada secuenciación o captura de exoma dirigida. Ya que el espectro mutacional en las variantes de MPS III, consiste esencialmente en mutaciones de punto único, con grandes deleciones de desplazamiento en la transcripción de genes en proteínas. Este método identificaría probables mutaciones patogénicas, siendo más breve y viable en el diagnóstico (Bodamer, Giugliani y Wood, 2014). Así mismo se determinan limitaciones en este método porque no aíslan todos los exones experimentales, por lo tanto, las porciones variables de los exones pueden pasarse por alto.

Dado que MPS III principalmente presenta afecciones neurológicas se tiende al diagnóstico erróneo de trastornos de atención, hiperactividad, trastorno de atención por hiperactividad (TDAH), trastornos del espectro autista, trastorno generalizado del desarrollo o idiopática, retraso del desarrollo o del habla en pacientes jóvenes o con

formas atenuadas, entre otros (Bodamer, Giugliani y Wood, 2014; Wijburg, Węgrzyn, Burton y Tyłki-Szymańska, 2013).

Ahora bien, el diagnóstico y los análisis multisistémicos que se han propuesto para determinar la presencia del Síndrome de Sanfilippo, la variante y el fenotipo en pacientes que cumplen con las características son cruciales en relación con la prevalencia, puesto que su rareza y heterogeneidad, hacen que sea arduo su reconocimiento en etapas tempranas, por lo anterior, su diagnóstico continúa siendo un reto para los clínicos (Alvear-Sedan, Barboza-Ubarnes, y Grijalba-Romero, 2013). La prevalencia puede ser subestimada debido al bajo diagnóstico de esta condición (Deshpande y Sathe, 2015). De este modo, se estima que el Síndrome de Sanfilippo, es el más común de las MPS a nivel mundial, sin embargo, parece no ser tan frecuente en Colombia con un reporte de 1/24.000 nacidos vivos aproximadamente, por el contrario, el síndrome de Morquio, uno de los menos frecuentes a nivel mundial con una de presentación de 1 por cada 300.000 personas, de este modo parece ser la más prevalente de las Mucopolisacaridososis en este país. Se estima que las MPS tienen una prevalencia en Colombia de 1/ 100.000 nacidos vivos (Kan et al, 2016).

### **Neuropsicología (NPS) en Síndrome de Sanfilippo**

Para indicar los avances y estrategias empleadas por la neuropsicología para el tratamiento en pacientes con Síndrome de Sanfilippo, es importante abordar inicialmente que es la neuropsicología y su historia.

Establecido lo anterior Dennis (2014) expone en el año 1882 el neurólogo francés Joseph Jules Dejarine, recibe un paciente, hombre exitoso de negocios que había despertado una mañana y descubrió que había perdido la capacidad de leer, solo podía

lograrlo si tocaba las letras resaltadas, pocos días después el hombre despertó de nuevo una mañana y descubrió que había perdido la capacidad de escribir, el análisis postmortem del SNC, indica que diferentes áreas del cerebro están especializadas para diferentes funciones y si se interrumpen las conexiones entre las áreas, se perdían diversas capacidades. La historia temprana de la NPS está marcada por casos específicos como éste, contribuyendo al conocimiento del cómo funciona el encéfalo.

En la historia de la NPS se han planteado diversas hipótesis en cuanto al funcionamiento del cerebro y el origen de las conductas humanas, entre estas hipótesis la más destacada y soportada por disciplinas como la neurología, psicología y neuropsicología es la hipótesis cerebral que postula que el cerebro es el órgano biológico que controla y dirige el comportamiento (Dennis, 2014). Sin embargo, esta no es la única hipótesis presente en este paradigma, puesto que en la historia de la NPS fue común la participación de filósofos como *Alcmeon de Crotona*, *Platon*, *Galeno*, de artistas como *Leonardo Da Vinci*, la participación y contribución de culturas como los *Egipcios*, el surgimiento de pseudociencias como la *Frenología*, el estudio empírico mediante experimentos como los de *Marie Jean Pierre Flourens* y la observación y análisis como la de *Broca*, *Wernicke* y la implementación de conceptos como el de *dominancia hemisférica*, entre otros, que dan inicio a la neuropsicología moderna (Dennis, 2014).

En resumen, la neuropsicología surge desde prácticas primitivas y costumbres, que fueron moldeadas por el contexto o la época y finalmente con diversos postulados interdisciplinarios, altamente influenciados por la neurología bajo la incógnita del cerebro y el porqué de la capacidad intelectual en el humano (Dennis, 2014).

Ahora bien, tras el avance histórico de la disciplina el término Neuropsicología fue empleado por primera vez por el médico canadiense *William Osler* en uno de sus estudios

publicados en el siglo XX. Más tarde este término fue adoptado por Donald Hebb en su libro titulado *La organización de la conducta: una teoría neuropsicológica* (Kolb y Whishaw, 2006) a partir de allí se ha trabajado en la construcción de esta disciplina.

Ya expuesta la historia y la relación e importancia de la neurociencia en el avance de la Neuropsicología se puede determinar que el abordaje multidisciplinar del estudio del SNC tiene el objetivo relacionar el conocimiento de los procesos neurológicos y psicobiológicos (Bridgard, Iragorri, Monateñés, y Ruiz, 2011; Portellano, 2005) que desde el punto de vista clínico implica diseñar procedimientos o baterías de diagnóstico de lesiones cerebrales, a nivel teórico, establecer una correlación entre las áreas cerebrales y las funciones psicológicas y a nivel práctico, desarrollar procedimientos de evaluación y rehabilitación NPS (Bridgard et al, 2011).

Tras el avance histórico y análisis de casos clínicos que fundamentan y estructuran el surgimiento de esta nueva disciplina, Ardila y Ostrosky (2012) refieren que se han establecido macrocategorías para las funciones cognitivas, denominadas como *Áreas o Dominios Cognitivos* que involucran entre 5 y 9 dominios diferentes, estos son *Atención, Lenguaje, Cálculo, Memoria, Percepción, Motricidad, Habilidades Espaciales y Funciones Ejecutivas*. A continuación, se presentará la explicación de cada dominio, teniendo en cuenta lo que se ha reportado en la literatura respecto al Síndrome de Sanfilippo:

- *Atención*: En términos generales la atención es un proceso de selección de información que permite orientar, mantener o ejecutar una conducta o respuesta, que trabaja en conjunto con otras funciones cognitivas (Cuervo y Quijano, 2008). Así mismo, De Noreña et al, (2010) indican que la atención es un prerrequisito para el establecimiento de nuevos aprendizajes y la base de otros procesos

cognitivos. Por otra parte, la atención cuenta con dos tipos de procesos atención pasiva y la atención activa, en la atención pasiva se encuentran los estados de alerta y respuesta de orientación, mientras que en la activa están la atención focalizada, sostenida, selectiva, alternante y dividida (García y Portellano, 2014).

Por su parte Shapiro et al, (2016) indica que mediante la aplicación de Sanfilippo Behavior Rating Scale (SBRS) para la comparación del curso sintomático en MPS III A y B con fenotipo severo la atención muestra alteraciones significativas en ambas variantes pero fue más relevante la afección en III B. Es importante detallar que en este estudio no se precisa la afección en algún tipo de atención.

- *Lenguaje*: Entre las funciones que comprende el lenguaje además la verbalización, podemos encontrar el lenguaje no verbal, la escritura, lectura y comprensión (Ardila, 2013). Las alteraciones o déficit en la capacidad para utilizar este dominio es denominado *Afasia* resultante del daño encefálico alterando una o más formas del lenguaje verbal. Entre las afasias existen diversas categorías por sus áreas de afección anatómica primaria o funcional, entre estas la Afasia perisilvianas, Afasia de Broca, Afasias de conducción, Afasia de Wernicke, Afasia estriatocapsular, Afasia extrasilviana, extrasilviana motora, extrasilviana sensorial, entre otras. Entre la *anomia* que es la dificultad para comprender y hallar palabras que describan una situación y objeto determinado, entre otras (Ardila, 2013).

En particular la caracterización de la alteración para este dominio a pesar de ser uno de los síntomas más relevantes del Síndrome de Sanfilippo no está lo suficientemente documentado, puesto que autores como González, 2016; Suárez et al. 2015; Meyer et al, 2007; Valstar et al, 2008; Valstar et al. 2011; Velasco, Sánchez, Martín y Umaña, 2016, entre otros únicamente indican retraso del habla /

lenguaje. Sin embargo, Buhrman, Thakkar, Poe, y Escolar, 2013, refieren que en esta patología se evidencian los problemas de articulación en el habla, la pérdida del lenguaje receptivo y expresivo; en su estudio indican que el lenguaje generalmente comienza a retroceder a los 24 meses de edad, antes de presentarse el deterioro cognitivo, sin embargo, el lenguaje receptivo se mantiene intacto por un lapso más amplio que el lenguaje expresivo.

Por su parte Hemsley y Hopwood, (2005) describen que las dificultades en este dominio incluyen retraso en el desarrollo del lenguaje y del habla, vocabulario limitado, falta de habla, ecolalia y deterioro en las habilidades de comunicación.

- *Cálculo*: Básicamente este dominio consiste en la capacidad de realizar cálculos matemáticos y los defectos en la implementación de las habilidades de cálculo son denominados *Acalculia* asociada con lesiones en el lóbulo parietal izquierdo. Cabe resaltar que no se encontraron artículos que describan las afecciones en este dominio en MPS III
- *Memoria*: La memoria o *mnesia* podría definirse como la conservación de la información transmitida por un estímulo o evento después de haber suspendido la interacción con este (Ardila y Ostrosky, 2012), por su parte esta área se conforma de tres etapas, 1) codificación, 2) consolidación y 3) evocación (Ardila y Rosselli, 2007; Pérez y Vásquez, 2012), que corresponde al área más sensibles al daño. Este proceso cuenta con diversos tipos, como la *memoria remota* que refiere a los recuerdos de eventos distintos en el pasado, con el de obtener nuevos aprendizajes, *memoria declarativa* que incluye dos subtipos la episódica y la semántica. Por otra parte, la memoria como otras funciones cognitivas trabajan en conjunto con otros procesos, entre estos la percepción que se involucra en el proceso de la memoria

*icónica y ecoica*. No obstante, una de las grandes categorías o divisiones que sigue un orden temporal es la *memoria inmediata* que se define como la cantidad o volumen de información que es capaz de reproducirse al solo esta una vez en exposición al estímulo en un lapso de 1 o 2 minutos, la memoria a corto y a largo plazo (Ardila y Rosselli, 2007; Pérez y Vásquez, 2012).

Ahora bien, en el Síndrome de Sanfilippo el trastorno neurocognitivo mayor es un sub-síndrome característico en esta población, teniendo en cuenta esto Gliddon y Hopwood, (2004) mediante el estudio con roedores con esta patología identificaron deficiencia de AChE en los cerebros de los ratones con Sanfilippo B, al igual que el caso de un paciente de 8 años AChE y ChAT diagnosticado con síndrome de Sanfilippo tipo A, lo importante de este hallazgo es que la disminución de la actividad de AChE y ChAT es usual en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias debido a la pérdida de neuronas colinérgicas, lo que supone que la deficiencia de estos sustratos añadida el HS son los generadores de la Trastorno neurocognitivo en la MPS III (Gliddon y Hopwood, 2004; Kan et al, 2016).

- *Percepción*: es una secuencia de procesos que trabajan juntos para determinar el modo en que experimentamos los estímulos ambientales y reaccionamos ante ellos. Entonces la percepción se encarga de seleccionar, organizar, ponderar y discriminar sensaciones (Morales, 2015).

Por su parte la incapacidad de reconocer y transformar las sensaciones simples en percepción de estímulo, aunque el proceso de sensación no esté interferido se denomina *agnosia*, es decir si el paciente puede ver, tener sensaciones táctiles o auditivas, pero no las puede reconocer (Ardila, 2007). Cabe resaltar que no se han

reportado estudios que especifiquen el desarrollo de este dominio en el Síndrome de Sanfilippo.

- *Motricidad:* Por su parte los trastornos en la ejecución de movimiento o locomoción ya aprendidos en respuesta a un estímulo que genera este tipo de respuesta, sin verse implicados los sistemas aferentes y eferentes se le denomina *Apraxia*.

Como se había indicado anteriormente el curso clínico del Síndrome de Sanfilippo en la tercera fase presenta trastornos en la locomoción (Gliddon y Hopwood, 2004), de este modo Buhrman et al, 2013, detallan que tanto la motricidad gruesa como fina se ven implicadas por el deterioro cognitivo, siendo la pérdida del equilibrio y coordinación una característica fundamental tanto en modelos animales como pacientes humanos, con un periodo de manifestación del déficit en las habilidades motoras finas entre los 2 y los 3 años (Buhrman et al, 2013; Hemsley y howood, 2005). Por su parte, la rigidez articular y la hipotonía, puede contribuir a cambios en las funciones motoras o sensoriomotoras en los ratones MPS IIIB y en niños con MPS III (Buhrman et al, 2013). En cuanto al estudio con modelos animales con MPS III autores como Crawley et al. 2006 precisan la aparición de déficits motores tales como anormalidades de la marcha, fuerza de agarre reducida o rendimiento disminuido en las pruebas de maniobra antirretroceso son presentes en esta población. Del mismo modo Fu et al, (2012) describen la presentación de ataxia locomotora y muerte masiva de células de Purkinje en canes.

- *Habilidades espaciales*: Estas habilidades involucran la capacidad de dirigir la atención en el espacio, el manejo del espacio y la capacidad de decodificar y codificar variables visuo-espaciales (Pérez y Vásquez, 2012).

Por su parte Gliddon y Hopwood, (2004) mediante el estudio en modelos animales se ha determinado que el exceso glucuronidasa induce deficiencias de aprendizaje espacial en ratones con MPS III identificado en la evaluación de la vía el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, no se han descrito anomalías en este dominio en pacientes humanos.

- *Funciones ejecutivas*: Funciones Ejecutivas o FE, son un sistema multimodal que posee componentes destacados para controlar, supervisar, dirigir y coordinar el comportamiento hacia el cumplimiento de nuevos objetivos con un alto nivel de complejidad en su solución, de lo cual no se tiene conocimiento o experiencia previa, de este modo las FE actúan mediante la integración de procesos cognitivos superiores o lo que hoy conocemos como cognición humana (Ardila, 2008; Portellano y García, 2014; Verdejo-García, y Bechara, 2010).

De este modo García y Portellano, 2014 proponen que las Funciones Ejecutivas están constituidas por habilidades como *actualización* que define la capacidad de adquirir, implementar y manipular información novedosa, *fluencia* como la capacidad para procesar información y emitir respuestas en el menor tiempo posible, *flexibilidad* que precisa la emisión de respuestas de forma pertinente al contexto del problema, formando nuevos patrones conductuales que permiten la alternancia entre tareas, *inhibición* como la supresión de respuestas o conductas automáticas no funcionales para el contexto del problema y omisión de información no relevante, *programación o planificación* que es la capacidad de

establecer, seleccionar y organizar secuencias para el cumplimiento de un objetivo, *toma de decisiones* que refiere a la elección más pertinente y de menos costo entre un sinnúmero de alternativas y *memoria de trabajo*.

Ahora bien, en la MPS III el estudio de este dominio no es común, puesto que tras la búsqueda se ha identificado un único documento donde se describe de forma muy sucinta la deficiencia de las funciones ejecutivas en este síndrome mediante la implementación de la SBRS donde se vieron afectados los dominios conciencia de seguridad con mayor frecuencia en IIIB y el funcionamiento emocional estaba ligeramente más deteriorado en el grupo IIIB (Shapiro et al, 2016).

Con normalidad estas áreas cognitivas en la NPS son objetivo para la evaluación y el diagnóstico clínico, lo que implica la existencia de un instrumento de medición, que para esta disciplina son denominados *Pruebas o Test* que son una muestra cuantitativa de una conducta o manifestación cognitiva en particular, lo que permite hacer comparaciones entre diferentes sujetos, en áreas en el mismo sujeto o comparaciones temporales en las áreas, por ejemplo, antes y después de una intervención o proceso terapéutico (Ardila y Ostrosky, 2012).

Teniendo en cuenta lo planteado anteriormente Bridgard et al., (2011) refieren que los métodos de evaluación y diagnóstico clínico NPS van sujetos a las manifestaciones clínicas que involucran alteraciones en alguna función cognitiva y a los exámenes de laboratorio o neuroimágenes como el Tomografía Axial Computarizada (TAC), Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Resonancia Magnética Funcional (RMF), Electroencefalograma (EEG) entre otras que puedan soportar el diagnóstico otorgado.

De acuerdo con lo mencionado en el capítulo II el Síndrome de Sanfilippo presenta alteraciones en los procesos cognitivos, de este modo la importancia de la neuropsicología

en procesos de evaluación cognitiva e implementación de pruebas para la valoración cognitiva y conductual es imprescindible, bajo esta perspectiva se han desarrollados estudios (observe la tabla 3) que evalúan e estado cognitivo, conductas adaptativas y comorbilidad con Autismo en las variantes A, B y C:

Tabla 3

*Aplicación de pruebas NPS en pacientes con MPS III*

Autor y año	Prueba	Resultado	Tipo de MPS III	Diagnóstico
Potegal et al, (2013).	BSID-III	Se encontró una correlación de 0.95 entre AgeEqSs en las pruebas cognitivas y en el VABS-II.	III A	Apraxia motora. Agnosia auditiva.
	KABC-II			
	El VABS-II			
Valstar et al, (2011)	BSID-II-NL	Se detectó una notable variación en la discapacidad intelectual.	IIIA IIIB IIIC	Discapacidad intelectual
	SON-R 2 1/2-7	Pacientes con el fenotipo clásico severo alcanzó una edad de desarrollo cognitivo máxima de aproximadamente 3-4 años Pacientes con fenotipo más atenuado mostró un amplio espectro, algunos alcanzaron edad de desarrollo 10 años.		
	WISC-IIINL	Pacientes con un fenotipo atenuado, especialmente MPS IIIB pueden tener un		

		largo período de estabilidad intelectual		
		discapacidad incluso en la edad adulta, sin regresión		
Shapiro et al, (2016)	BSID-III	Cociente de desarrollo menor a la edad cronológica	III A	Retraso en el desarrollo.
	KABC-II		III B	Deficiencias en la atención y las funciones ejecutivas.
	ADOS	Rango de puntajes 12 – 22, lo que indica comorbilidad con Autismo		
	SBRS	Déficit de atención y dificultades en los dominios de interacción social, aumento la respuesta del miedo.		Autismo
Buhrman, D., Thakkar, K., Poe, M., y Escolar, M. (2013)	Bayley	Deterioro de las habilidades de comunicación	III A	Retraso en el lenguaje
		Problemas de lenguaje vistos a la edad media 5.6 años.		
	Vineland	Los hallazgos tras la aplicación de estas pruebas que los niños con MPS III comienzan a deteriorarse cognitivamente entre las edades de 3.5 y 6.5 años con pérdida de lenguaje a los 8 años.		

---

Nota: elaboración propia. Pruebas neuropsicológicas aplicada a pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo en sus diferentes variantes. En las pruebas aplicadas en este estudio se encuentran escalas del desarrollo como la Bayley y escala de Madurez Social de Vineland, pruebas o escalas de inteligencia como la KABC II, SON-R 2 1/2-7, WISC-IIIINL y pruebas conductuales para el diagnóstico psicológico como la ADOS.

Por otra parte, Shapiro et al, 2015 realiza la implementación de una escala de calificación conductual del Síndrome de Sanfilippo, que consiste en un cuestionario de 68 items fraccionados en 15 escalas para evaluar el fenotipo mediante la conducta, su

progresión en el tiempo y resultados del tratamiento. Estas escalas califican la oralidad, el movimiento / actividad, la atención / autocontrol, la función emocional que incluye ira y miedo, y la interacción social como parte de las funciones ejecutivas. Tras la implementación de este test se han validado deficiencias en el miedo, la respuesta social y emocional, También se describieron dominios de comportamiento específicos, incluidos la oralidad y el estado de ánimo / ira / agresión, sin embargo, si estos dominios tienen un significado moderado no se pueden relacionar con otras medidas o pruebas que evalúan el comportamiento.

No obstante, tras realizada la búsqueda no han encontrado documentos que refieran la aplicación de otras pruebas neuropsicológica, ni la ejecución de protocolos de rehabilitación NPS en este tipo de MPS.

### **Conclusiones**

La investigación realizada determina que, si bien se han definido las manifestaciones clínicas cognitivas y conductuales para el Síndrome de Sanfilippo, el establecimiento del perfil neuropsicológico y la descripción de los dominios cognitivos es insuficiente, sin embargo, se han realizado acercamientos por parte de otras disciplinas.

Mediante la construcción de esta revisión narrativa se ha informado el estado actual de la literatura respecto a los dominios neuropsicológicos en pacientes con Síndrome de Sanfilippo y se ha evidenciado la falta de conceptualización y la reducida participación de la neuropsicología en el establecimiento del Coeficiente Intelectual en estos pacientes. Así mismo la especificidad en la descripción del estado de los dominios neuropsicológicos es insuficiente puesto que los documento que abarcan en su gran mayoría los trastornos cognitivos son estudios genéticos, de medicina molecular o

neurólogos aplicados en modelos animales como el de Gliddon y Hopwood, (2004), Hemsley y Hopwood, (2005) y Kan et al, (2016) donde se analiza las afecciones neuroanatómicas y posteriormente se da una leve descripción de las funciones alteradas. No obstante, se han encontrado estudios como los de Shapiro et al, 2016 y Buhrman et al, 2013 que implementan escalas o test neuropsicológicos y psicológicos estandarizados que son aplicados por neurólogos o neuropediatrías, sin embargo, los autores no especifican que tipo de herramientas emplean para la evaluación de los dominios cognitivo y la descripción de los resultados del estudio son poco específicos como el desarrollado por Buhrman et al, (2013).

Por otra parte, han surgido nuevos hallazgos tras la búsqueda y síntesis de la información publicada respecto al Síndrome, al interés de temáticas documentadas y al vacío conceptual. Con relación al Síndrome se describe comorbilidad con otras patologías como TEA y el síndrome de Klüver–Bucy (Shapiro et al., 2019; Wolfenden, Wittkowski, y Hare, 2017) debido a la presentación clínica de trastornos conductuales y se documenta el descubrimiento del fenotipo E en modelos animales, que debe ser comprobado en humanos (Gliddon y Hopwood, 2004; Kowalewski et al. 2012 y Yogalingam y Hopwood, 2004).

Respecto al interés de temáticas documentadas de MPS III se destaca la descripción clínica de MPS III A, B, C y D fenotipo severo, puesto que la rareza y heterogeneidad del fenotipo tenue, hacen que sea difícil su reconocimiento en etapas tempranas, por lo anterior, su diagnóstico continúa siendo un reto para los clínicos (Alvear-Sedan, Barboza-Ubarnes y Grijalba-Romero, 2013). Por otra parte, son usuales las contradicciones conceptuales en cuanto al curso clínico en las variantes, clasificación fenotípica y la comorbilidad con otros síntomas, sin embargo, estas contraposiciones

requieren de más estudio y comprobación, puesto que en varias ocasiones generan confusión en el lector (Potegal et al, 2013; Wijburg et al, 2013). Por otro lado, gran parte de los estudios abarcan las mismas temáticas como las expuestas anteriormente y no amplían el campo de investigación al análisis de nuevas características en la patología.

Respecto a los vacíos conceptuales no se encontró ningún artículo que involucre una evaluación o tratamiento neuropsicológico de Síndrome de Sanfilippo en Colombia. Del mismo modo la falta de documentación en el fenotipo tenue con relación al diagnóstico y ciclo sintomático es evidente y como consecuencia se han reportado casos donde pacientes de edad avanzada con demencia o trastornos del comportamiento correspondiente a MPS III son diagnosticados hasta su sexta y octava década de la vida (Jones et al, 1998). Igualmente es acentuada la falta de estudios en el fenotipo D y la presentación clínica de éste. Para finalizar es evidente el interés por el cuidado al cuidador y el acompañamiento terapéutico para mejorar la calidad de vida de pacientes, cuidadores y familiares (Stop Sanfilippo, 2016) sin embargo, no se encontró ningún documento que indique el acompañamiento terapéutico psicológico a pacientes y cuidadores.

Ahora bien, en la búsqueda de información respecto a la presentación clínica del Síndrome de Sanfilippo se han encontrado diversas revisiones, historias naturales de la enfermedad y estudios de caso, sin embargo, la gran mayoría de estudios empíricos consultados para la construcción de este documento son genéticos o moleculares principalmente en habla inglesa.

Cabe resaltar que la participación y actualización constante de los estudios en genética, medicina molecular y neurología comprenden áreas como tratamiento genético, alteraciones conductuales, valoración de las funciones cognitivas y han proporcionado

información significativa para el desarrollo del diagnóstico y tratamiento en el Síndrome de Sanfilippo.

Finalmente, esta revisión narrativa nos lleva a cuestionarnos el papel que ha desempeñado la psicología y la neuropsicología en el tratamiento de las enfermedades huérfanas y de los cuidadores de estos pacientes en Colombia, lo que nos dirige a incógnitas como ¿la neuropsicología y la psicología se han quedado en su punto de partida?, ¿qué tanto conocimiento posee los profesionales en estas áreas respecto a las enfermedades huérfanas? ¿existe una inconformidad generalizada entre estos especialistas respecto a los instrumentos diagnósticos y tratamientos?, ¿son suficientes los test ya existentes para evaluar a esta población en particular?, del mismo modo surgen incógnitas respecto a cuál ¿perfil neuropsicológico de pacientes diagnosticados con Síndrome de Sanfilippo en Colombia?, estas son preguntas que deben ser revisadas y estudiadas por los profesionales en estas áreas, para enriquecer su disciplina, la comunidad científica y más importante aún a sus pacientes.

## Referencias

- AAIDD. (2011). *Discapacidad Intelectual. Definición, Clasificación y Sistemas de Apoyo Social*. Madrid: Alianza Editorial.
- Abitbola, M., Jean-Laurent, T., Olbyc, N., Hitted, C., Jean-Philippe P., Maurera, M., Pilot-Storcka, F., Hédand, B., Dréanod, S., Brahimia, S., Delattref, D., André, C., Gray F., Delisleh, F., Caillaude, C., Bernexa, F., Jean-Jacques, P., Aubin-Houzelsteina, G., Blotb, S., y Laurent Tireta, L. (2010) A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 107, 14775–14780.
- Alméciga-Díaz, C. J., y Barrera, L. A. (2019). Design and applications of gene therapy vectors for mucopolysaccharidosis in Colombia. *Gene Therapy*.  
doi:10.1038/s41434-019-0086-3
- Alvear-Sedan, C., Barboza-Ubarnes, M. y Grijalba-Romero M. (2013). Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacaridosis en cartagena de indias, colombia. Recuperado de: [http://www.revista.cartagenamorros.com/pdf/4-1/21\\_MUCO\\_POLISACARIDO.pdf](http://www.revista.cartagenamorros.com/pdf/4-1/21_MUCO_POLISACARIDO.pdf)
- American Psychiatric Association (2015). *DSM-5. Manual de Diagnóstico Diferencial: DSM-5®*. Editorial Médica Panamericana.
- Ardila, A. (2013). Neuropsicología del lenguaje. Recuperado de: <https://aalfredoardila.files.wordpress.com/2013/07/2008-ardila-neuropsicologia-del-lenguaje1.pdf>
- Ardila, A., y Ostrosky, F. (2012). *Guía para el diagnóstico neuropsicológico*. Florida: American Board of Professional Neuropsychology.
- Ardila, A., y Rosselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. México, México D.F: Manual Moderno.
- Asociación de las Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados. (2012). *MPS III o SÍNDROME DE SANFILIPPO GUIA PRÁCTICA PARA ENTENDER LA ENFERMEDAD*. Recuperado de: [https://www.mpsesp.org/portal1/images/content/Guia%20Sanfilippo\\_Asociaci%C3%B3n\\_MPS\\_Espana.pdf](https://www.mpsesp.org/portal1/images/content/Guia%20Sanfilippo_Asociaci%C3%B3n_MPS_Espana.pdf).

- Avellaneda, L. A., Mojica, A. J., García, E. E., y Peña, O. Y. (2014). Errores innatos en el metabolismo: Un abordaje integral del diagnóstico al tratamiento. Pontificia Universidad Javeriana.
- Barone, R., Pellico, A., Pittalà, A., y Gasperini, S. (2018). Neurobehavioral phenotypes of neuronopathic mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*, 44(S2). doi:10.1186/s13052-018-0561-2
- Barrera A., Espejo, A., Espinosa, E. y Echeverri, O. (2014). Errores innatos del metabolismo: Errores innatos en el metabolismo, 13-32. doi:10.2307/j.ctv86dgfs.4
- Bhaumik, M., Muller, V. J., Rozaklis, T., Linda, J., Dobrenis, K., Bhattacharyya, R., Wurzelmann, S., Finamore, P., Hopwood, J., Walkley, S. y Stanley, P. (1999). A mouse model for mucopolysaccharidosis type III A (Sanfilippo syndrome). *Glycobiology*, 9(12), 1389–1396.
- Bridgard, F., Iragorri, A., Monateñés, P. y Ruiz, E. (2011). Neuropsicología clínica cognositiva. *Universidad Nacional de Colombia*. Bogotá, Colombia
- Bodamer, O. A., Giugliani, R., y Wood, T. (2014). The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(1-2), 34-41. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.013
- Boletín de la Organización Mundial de la Salud (2012). Unidos para combatir las enfermedades raras. Recuperado de: <https://www.who.int/bulletin/volumes/90/6/12-020612/es/>
- Buhrman, D., Thakkar, K., Poe, M., y Escolar, M. (2013). Natural history of Sanfilippo syndrome type a. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 37(3), 431-437. doi:10.1007/s10545-013-9661-8
- Castañeda Ibáñez, N., Castañeda Ibáñez, N., Mora Matallana, M., Prado Rivera, M., Rizo Arevalo, A., Cardenas Poveda, D., y Sierra Ramirez, A. (2017). Second Colombian neuropsychological characterization in children with mucopolysaccharidoses type I, IV-a and VI. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 192-193. doi:10.1016/j.jns.2017.08.550

- Castañeda-Ibáñez, N., y Acosta-Barreto, M. R. (2016). Mucopolysaccharidosis II, IV-A and VI: First Colombian Neuropsychological Characterization. *Journal of Intellectual Disability - Diagnosis and Treatment*, 4(1), 63-73.  
doi:10.6000/2292-2598.2016.04.01.8
- Chen, S., Li, Y., Wang, T., y Hsu, J. (1996). Bony changes in common mucopolysaccharidoses. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi*. 1996;37:178–184. Recuperado de: <https://europepmc.org/abstract/med/8755171>
- Cingi, E. C., Beebe, D. S., Whitley, C. B., y Belani, K. G. (2016). Anesthetic care and perioperative complications in children with Sanfilipo Syndrome Type A. *Pediatric Anesthesia*, 26(5), 531-538. doi:10.1111/pan.12876
- Crawley, A.C.; Gliddon, B.L.; Auclair, D.; Brodie, S.L.; Hirte, C.; King, B.M.; Fuller, M.; Hemsley, K.M.; Hopwood, J.J.(2006). Characterization of a C57BL/6 congenic mouse strain of mucopolysaccharidosis type IIIA. *Brain Res*. 2006, 1104, 1–17.
- Cressant, A., Desmaris, N., Verot, L., Bréjot, T., Froissart, R., Vanier, M., Maire, I. y Heard, J. (2004). Improved behavior and neuropathology in the mouse model of Sanfilippo type IIIB disease after adeno-associated virus-mediated gene transfer in the striatum. *Journal of Neuroscience*, 24(45), 10229-10239.  
doi:10.1523/jneurosci.3558-04.2004
- Constitución Política de Colombia. (septiembre de 2011). Definiciones y Principios. Art, 1. Recuperado de: [https://www.mininterior.gov.co/sites/default/files/constitucion-politica-colombia\\_2.pdf](https://www.mininterior.gov.co/sites/default/files/constitucion-politica-colombia_2.pdf)
- Constitución Política de Colombia. (septiembre de 2011). Definiciones y Principios. Art, 2. Recuperado de: [https://www.mininterior.gov.co/sites/default/files/constitucion-politica-colombia\\_2.pdf](https://www.mininterior.gov.co/sites/default/files/constitucion-politica-colombia_2.pdf)
- Cuervo, M., y Quijano, M. (2008). Las alteraciones de la atención y su rehabilitación en trauma craneoencefalico. *Pensamiento Psicológico*, 4(11), 167-182. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=80111671011&idp=1&cid=88025>

- Dandana, A., Ben Khelifa, S., Chahed, H., Miled, A., y Ferchichi, S. (2015). *Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Pathobiology*, 83(1), 13–23. doi:10.1159/000440865.
- Dawson, G., Fuller, M., Helmsley, K. M., y Hopwood, J. J. (2012). Abnormal Gangliosides are localized in lipid rafts in Sanfilippo (MPS3a) mouse brain. *Neurochemical Research*, 37(6), 1372-1380. doi:10.1007/s11064-012-0761-x.
- Dennis, G. (2004). Principios de parapsicología humana. Kutztown, Pensilvania: McGraw-Hill Interamericana
- De Noreña, D., Ríos Lago, M., Bombín González, I., Sánchez Cubillo, I., García Molina, A., y Tirapu Ustárroz, J. (2010). Efectividad de la rehabilitación neuropsicológica en el daño cerebral adquirido (I): Atención, velocidad de procesamiento, memoria Y lenguaje. *Revista de Neurología*, 51(11), 687. doi:10.33588/rn.5111.2009652
- Deshpande, S., y Sathe, K. (2015). A child with advanced mucopolysaccharidosis presenting with severe behavioural problems. Department of Psychiatry, Smt. Kashibai Navale Medical College and General Hospital, Narhe Pune India 411041. Recuperado de: [https://pdfs.semanticscholar.org/4ff8/9cade971068bab8efed311842c638060a5a2.pdf?\\_ga=2.219838111.765934859.1592071574-856689759.1587328996](https://pdfs.semanticscholar.org/4ff8/9cade971068bab8efed311842c638060a5a2.pdf?_ga=2.219838111.765934859.1592071574-856689759.1587328996).
- Esteba-Castillo (2015). Neuropsicología del trastorno del desarrollo intelectual con y sin origen genético. Recuperado de: <https://ddd.uab.cat/record/149029>
- Fischer, A., Carmichael, K. P., Munnell, J. F., Jhabvala, P., Thompson, J. N., Matalon, R., Jezyk, P. F., Wang, P. y Giger, U. (1998) Sulfamidase deficiency in a family of Dachshunds: a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediatr. Res.*, 44, 74–82.
- Fortich Mesa, N. (2013). ¿Revisión sistemática o revisión narrativa? *Ciencia y Salud Virtual*, 5(1), 1. doi:10.22519/21455333.372.
- Fu, H., Bartz, J. D., Stephens, R. L., y McCarty, D. M. (2012). Peripheral Nervous System Neuropathology and Progressive Sensory Impairments in a Mouse Model of

Mucopolysaccharidosis IIIB. *PLoS ONE*, 7(9), e45992.

doi:10.1371/journal.pone.0045992

Fuentes-García, D., Hernández-Palazón, J., y Sánchez-Navarro, D. (2009). Conducta perioperatoria en un paciente con síndrome de San Filippo sometido a exodoncia múltiple. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 56(8), 503-506.  
doi:10.1016/s0034-9356(09)70441-4

Garbuzova-Davis, S., Louis, M. K., Haller, E. M., Derasari, H. M., Rawls, A. E., y Sanberg, P. R. (2011). Blood-Brain Barrier Impairment in an Animal Model of MPS III B. *PLoS ONE*, 6(3), e16601. doi:10.1371/journal.pone.0016601

García, A., y Portellano, J. (2014). *Neuropsicología de la atención, las funciones ejecutivas Y la memoria*

Gliddon, B. L., y Hopwood, J. J. (2004). Enzyme-replacement therapy from birth delays the development of behavior and learning problems in Mucopolysaccharidosis type IIIA mice. *Pediatric Research*, 56(1), 65-72.  
doi:10.1203/01.pdr.0000129661.40499.12

Gómez, A. M., García-Robles, R., y Suárez-Obando, F. (2012). Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica*, 32(4).  
doi:10.7705/biomedica.v32i4.574

Gómez, J., Reguero, J. R., y Coto, E. (2016). Luces y sombras en el diagnóstico genético de la miocardiopatía hipertrófica. *Revista Española de Cardiología*, 69(1), 61-68.  
doi:10.1016/j.recesp.2015.10.003

González Lamadrid, V. (2007). Frecuencia de las enfermedades por depósito lisosomal en el Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2005 (Master's thesis, Universidad Nacional Autónoma de México). Recuperado de  
<http://repositorio.pediatria.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/683>

González- Meneses, A., Ramírez, A., y Rodríguez, J. (2010). Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Asociación Española de Pediatría*. Recuperado de:  
[https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolo\\_de\\_actuacion\\_en\\_las\\_mucopolisacaridosis.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolo_de_actuacion_en_las_mucopolisacaridosis.pdf)

- Hemsley, K.M.; Hopwood, J.J. (2005). Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-III A). *Behav. Brain Res.*, 158, 191–199. doi: doi.org/10.1016/j.bbr.2004.08.019
- Hassiotis, S., Jolly, R. D., y Hemsley, K. M. (2014). Development of cerebellar pathology in the canine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS IIIA). *Molecular Genetics and Metabolism*, 113(4), 283-293. doi:10.1016/j.ymgme.2014.10.008
- Heldermon, C. D., Hennig, A. K., Ohlemiller, K. K., Ogilvie, J. M., Herzog, E. D., Breidenbach, A., Vogler, C., Wozniak, D. y Sands, M. S. (2007). Development of Sensory, Motor and Behavioral Deficits in the Murine Model of Sanfilippo Syndrome Type B. *PLoS ONE*, 2(8), e772. doi:10.1371/journal.pone.0000772
- Heon-Roberts, R., Nguyen, A. L., y Pshezhetsky, A. V. (2020). Molecular bases of Neurodegeneration and cognitive decline, the major burden of Sanfilippo disease. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 344. doi:10.3390/jcm9020344
- Ibáñez Castañeda, N., Castañeda Ibáñez, N., Mora Matallana, M., Prado Rivera, M., Rizo Arévalo, A., Cárdenas Poveda, D., y Sierra Ramírez, A. (2017). School skills and neuropsychological functioning in Morquio A Syndrome and Maroteaux Lamy Syndrome adolescents, in Bogotá, Colombia. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 193. doi:10.1016/j.jns.2017.08.551.
- Jones, M., Alroy, J., Boyer, P., Cavanagh, K., Johnson, K., Gage, D., Vorro, J., Render, J., Common, R., Leedle, R., Lowrie, C., Sharp, P., Liour, S., Levene, B., Hoard, H., Lucas, R. y Hopwood, J. (1998). Caprine Mucopolysaccharidosis-IIID. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 57(2), 148-157. doi:10.1097/00005072-199802000-00006.
- Kan, S., Le, S. Q., Bui, Q. D., Benedict, B., Cushman, J., Sands, M. S., & Dickson, P. I. (2016). Behavioral deficits and cholinergic pathway abnormalities in male Sanfilippo B mice. *Behavioural Brain Research*, 312, 265-271. doi:10.1016/j.bbr.2016.06.023
- Khan, S. A., Peracha, H., Ballhausen, D., Wiesbauer, A., Rohrbach, M., Gautschi, M., Mason, R., Giugliani, R., Suzuki, Y., Orii, T. y Tomatsu, S. (2017). Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molecular genetics and metabolism*, 121(3), 227–240. doi:10.1016/j.ymgme.2017.05.016

- Kresse, H., Figura, K., y Klein, U. (1978). A new biochemical subtype of the Sanfilippo syndrome: Characterization of the storage material in cultured fibroblasts of Sanfilippo C patients. *European Journal of Biochemistry*, 92(2), 333-339. doi:10.1111/j.1432-1033.1978.tb12752.
- Kresse, H., Wiesmann, U., Cantz, M., Hall, C. W., y Neufeld, E. F. (1971). Biochemical heterogeneity of the Sanfilippo syndrome: Preliminary characterization of two deficient factors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 42(5), 892-898. doi:10.1016/0006-291x(71)90514-6
- Kolb, B., y Wishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Kowalewski, B., Heimann, P., Ortkras, T., Lüllmann-Rauch, R., Sawada, T., Walkley, S., Dierks, T. Damme, M. (2014). Ataxia is the major neuropathological finding in arylsulfatase G-deficient mice: Similarities and dissimilarities to Sanfilippo disease (mucopolysaccharidosis type III). *Human Molecular Genetics*, 24(7), 1856-1868. doi:10.1093/hmg/ddu603
- Langford-Smith, A., Langford-Smith, K. J., Jones, S. A., Wynn, R. F., Wraith, J. E., Wilkinson, F. L., y Bigger, B. W. (2011). Female Mucopolysaccharidosis IIIA mice exhibit hyperactivity and a reduced sense of danger in the open field test. *PLoS ONE*, 6(10), e25717. doi:10.1371/journal.pone.0025717
- Martínez, M. (2013). Las enfermedades raras y los vacíos jurídicos en la aplicabilidad de la legislación colombiana para su tratamiento. Recuperado: <http://ridum.umanizales.edu.co:8080/xmlui/handle/6789/1176>
- Meikle, P. J. (1999). Prevalence of Lysosomal storage disorders. *JAMA*, 281(3), 249. doi:10.1001/jama.281.3.249.
- Menéndez, C., Zaldívar, C. y González, A. (2002). Errores innatos del metabolismo: Enfermedades lisosomales. *Revista Cubana de Pediatría*, 74(1), 68-76. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312002000100009 &lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312002000100009&lng=es&tlng=es).
- Menéndez-Sainz, C., González- García, S., Zaldívar-Muñoz, C. y González-Quevedo, A. (2006). Mucopolisacaridosis con afectaciones del sistema nervioso. *Rev Mex Neuroci*; 7(2): 150-155. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2006/rmn062h.pdf>.

- Merida-de-Barros, D. A., Chaves, S. P., Belmiro, C. L., y Wanderley, J. L. (2018). Leishmaniasis and glycosaminoglycans: A future therapeutic strategy? *Parasites & Vectors*, *11*(1). doi:10.1186/s13071-018-2953-y
- Merino-Trujillo, A. (2011). Como escribir documentos científicos (Parte 3). Artículo de revisión. *Artículo de revisión Salud en Tabasco*, vol. 17, núm. 1-2, pp. 36-40. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/pdf/487/48721182006.pdf>
- Meyer, A., Kossow, K., Gal, A., Muhlhausen, C., Ullrich, K., Braulke, T., y Muschol, N. (2007). Scoring evaluation of the natural course of Mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo syndrome type a). *PEDIATRICS*, *120*(5), e1255-e1261. doi:10.1542/peds.2007-0282
- Ministerio de Salud y Protección Social. (27 de noviembre de 2018). Por la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas y se dictan otras disposiciones. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-5265-de-2018.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (20 de febrero de 2013). Por la cual se define el listado de las enfermedades huérfanas. [Resolución 0430 de 2013]. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-0430-de-2013.pdf>
- Ministerio de Salud y Protección Social. (19 de septiembre de 2012). Por el cual se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas. [Decreto 1954 de 2012]. Recuperado de: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/Decreto-1954-de-2012.PDF>
- Morales, E. (2015). Conceptuación y desarrollo del diseño sensorial desde la percepción táctil y háptica (Tesis doctoral, Valencia: Universidad politécnica de Valencia). doi: 10.4995/Thesis/10251/53027.

- Muschol, N. M., Pape, D., Kossow, K., Ullrich, K., Arash-Kaps, L., Hennermann, J. B., y Breyer, S. R. (2019). Growth charts for patients with Sanfilippo syndrome (Mucopolysaccharidosis type III). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-019-1065-x
- Neufeld, E. y Muenzer, J. (2001). The Mucopolysaccharidoses. doi: 10.1036/ommbid.165
- Nidiffer, F. D., y Kelly, T. E. (2008). Developmental and degenerative patterns associated with cognitive, behavioural and motor difficulties in the sanfilippo syndrome: an epidemiological study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 27(3), 185-203. doi:10.1111/j.1365-2788.1983.tb00291.x
- Nijmeijer, S. C., Van den Born, L. I., Kievit, A. J., Stepien, K. M., Langendonk, J., Marchal, J. P., Roosing, S., Wijburg, F. y Wagenmakers, M. A. (2019). The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late-onset stable cognitive impairment to a non-neuronopathic phenotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-019-1232-0
- Organización Mundial de la Salud. (2020). Discapacidades. Recuperado de: <https://www.who.int/topics/disabilities/es/>
- Padilla, F. y Miján de la Torre, A. (2006). La pica: retrato de una entidad clínica poco conocida. *Nutr. Hosp. vol.21 No.5*. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021216112006000800001&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S021216112006000800001&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Pareja, M. (2017). Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. *CES Derecho*, 8(2), 231-241. doi:10.21615/cesder.8.2.2
- Peracha, H. (2018). Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(2), S116. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.311
- Pérez, C. y Vásquez, C. (2012). Contribución de la neuropsicología al diagnóstico de enfermedades neuropsiquiátricas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 23(5), 530-541. doi:10.1016/s0716-8640(12)70347-4
- Portellano, J. A. (2005). *Introducción a la neuropsicología*.

- Posada, M., Martín-Arribas, C., Ramírez, A., Villaverde, A., y Abaitua, I. (2008). Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 31. doi:10.4321/s1137-66272008000400002
- Potegal, M., Yund, B., Rudser, K., Ahmed, A., Delaney, K., Nestrail, I., Chester, B., Whitley, D. y Shapiro, E. G. (2013). Mucopolysaccharidosis type IIIA presents as a variant of Klüver–Bucy syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35(6), 608-616. doi:10.1080/13803395.2013.804035
- Prydz, K. (2015). Determinants of Glycosaminoglycan (GAG) structure. *Biomolecules*, 5(3), 2003-2022. doi:10.3390/biom5032003
- Rodríguez, F., y Gómez, A. (2003). Mucopolisacaridosis. *Revista Salud de la universidad industrial de Santander: salud*. Recuperado de: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistasaluduis/article/view/716/1002>.
- Sanfilippo, S., Podosin, R., Langer, L. y Good, R. (1963). Mental retardation associated with acid mucopolysacchariduria (heparitin sulfate type). Recuperado de: [https://www.semanticscholar.org/paper/Mental-retardation-associated-with-acid-\(heparitin-Sanfilippo-Podosin/3da56730f65753b251000b7d95054e015ccfad20](https://www.semanticscholar.org/paper/Mental-retardation-associated-with-acid-(heparitin-Sanfilippo-Podosin/3da56730f65753b251000b7d95054e015ccfad20)
- Shapiro, E., Lourenço, C. M., Mungan, N. O., Muschol, N., O'Neill, C., y Vijayaraghavan, S. (2019). Analysis of the caregiver burden associated with Sanfilippo syndrome type B: panel recommendations based on qualitative and quantitative data. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 14(1). doi:10.1186/s13023-019-1150-1
- Shapiro, E., King, K., Ahmed, A., Rudser, K., Rumsey, R., Yund, B., Delaney, K., Nestrail, C. y Potegal, M. (2016). The neurobehavioral phenotype in mucopolysaccharidosis type IIIB: An exploratory study. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, 6, 41-47. doi:10.1016/j.ymgmr.2016.01.003
- Shapiro, E., Nestrail, I., Ahmed, A., Wey, A., Rudser, K., Delaney, K., Rumsey, R., Haslett, P., Whitley, C., y Potegal, M. (2015). Quantifying behaviors of children with Sanfilippo syndrome: The Sanfilippo behavior rating scale. *Molecular Genetics and Metabolism*, 114(4), 594-598. doi:10.1016/j.ymgme.2015.02.008

- Salech, F., Mery, V., Larrondo, F., y Rada, G. (2008). Estudios que evalúan un test diagnóstico: interpretando sus resultados. *Revista médica de Chile*, 136(9). doi:10.4067/s0034-98872008000900018
- Servin, R., Avalos, M., Pedrini, C., y Lafuente, M. (2014). Enfermedades huérfanas, raras o poco frecuentes: Mucopolisacaridosis tipo III - Enfermedad de Sanfilippo. Presentación de un caso. *Revista de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Nordeste*, XXXIV: 2, 33-39.
- Servin, R., Bay, L., Eiroa, H., Avalos, M., Braverman, A., Zappa, J., y Mazzaro, J. (2014). Enfermedades raras. Enfermedad de Menkes. Presentación de un caso. *Revista de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Nordeste*, XXXIV: 2, 40-46.
- Stop Sanfilippo fundación. (2016). Guía clínica Sanfilippo Síndrome. Recuperado de: [https://www.stopsanfilippo.org/wp-content/uploads/2016/09/Sanfilippo\\_Clinical\\_Guidelines.pdf](https://www.stopsanfilippo.org/wp-content/uploads/2016/09/Sanfilippo_Clinical_Guidelines.pdf)
- Suarez-Guerrero, J. L., Gómez Higuera, P. J., Arias Flórez, J. S., y Contreras-García, G. A. (2016). Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría*, 87(4), 295-304. doi:10.1016/j.rchipe.2015.10.004.
- Terezinha, E. (2007). Revisión Sistemática X revisión Narrativa. *Acta Paul Enferm*; 20(2): x. doi: 10.1590/S0103-21002007000200001.
- Valstar, M. J., Marchal, J., Grootenhuis, M., Colland, V., y Wijburg, F. A. (2011). Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6(1), 43. doi:10.1186/1750-1172-6-43
- Valstar, M. J., Ruijter, G. J., Van Diggelen, O. P., Poorthuis, B. J., y Wijburg, F. A. (2008). Sanfilippo syndrome: A mini-review. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 31(2), 240-252. doi:10.1007/s10545-008-0838-5

- Van De Kamp, J., Niermeijer, M., Von Figura, K. y Giesberts, M. (1981). Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B, and C). *Clinical Genetics Volume 20, Issue 2*. doi: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x
- Vázquez-Barquero, J. (2001). Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF). España. Recuperado de:  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445\\_spa.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43360/9241545445_spa.pdf?sequence=1).
- Velasco, H. M., Sanchez, Y., Martin, A. M., y Umaña, L. A. (2016). Natural History of Sanfilippo Syndrome Type C in Boyacá, Colombia. *Journal of Child Neurology*, 32(2), 177-183. doi:10.1177/0883073816672391.
- Verdejo-García, A. y Bechara, A. (2010). NEUROPSICOLOGÍA DE LAS FUNCIONES EJECUTIVAS. Recuperado de:  
<http://www.psicothema.com/psicothema.asp?id=3720>
- Walkley, S. (2004). Secondary accumulation of gangliosides in lysosomal storage disorders. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 15(4), 433–444. doi:10.1016/j.semdb.2004.03.002.
- White, K., Karol, L., White, D., y Hale, S. (2011). Musculoskeletal Manifestations of Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type III). *Journal of Pediatric Orthopaedics*, 31(5), 594-598. doi:10.1097/bpo.0b013e31821f5ee9
- Wijburg, F. A., Węgrzyn, G., Burton, B. K., y Tylki-Szymańska, A. (2013). Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome) and misdiagnosis of idiopathic developmental delay, attention deficit/hyperactivity disorder or autism spectrum disorder. *Acta Paediatrica*, 102(5), 462-470. doi:10.1111/apa.12169
- Wolfenden, C., Wittkowski, A., y Hare, D. J. (2017). Symptoms of Autism Spectrum Disorder (ASD) in Individuals with Mucopolysaccharide Disease Type III (Sanfilippo Syndrome): A Systematic Review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(11), 3620-3633. doi:10.1007/s10803-017-3262-6

- Wood, M., Cleary, M. A., y Eastwood, D. M. (2018). Toe walking in the mucopolysaccharides: Does it matter? *Molecular Genetics and Metabolism*, 123(2), S149. doi:10.1016/j.ymgme.2017.12.413
- Yogalingam, G., & Hopwood, J. J. (2001). Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: Diagnostic, clinical, and biological implications. *Human Mutation*, 18(4), 264-281. doi:10.1002/humu.1189
- Zillmer, J., y Díaz-Medina, B. (2018). Revisión Narrativa: Elementos Que la constituyen Y sus potencialidades. *Journal of Nursing and Health*, 8(1). doi:10.15210/jonah.v8i1.13654