

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“ESTUDIO DESCRIPTIVO, RETROSPECTIVO DEL COMPROMISO MOTOR Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON ATAXIA TELANGIECTASIA VALORADOS EN EL SERVICIO DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DR. CARLOS SÁENZ HERRERA DEL 01 DE ENERO DEL 2000 AL 01 DE SETIEMBRE DEL 2019”.

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dr. Jose Alfredo Tencio Araya

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2019

## **DEDICATORIA**

A mi familia por todo su apoyo incondicional durante estos 3 años de arduo trabajo y esfuerzo para lograr mis objetivos.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi tutora académica, Dra. Gabriela Ivankovich por todo su apoyo, asesoría y dedicación para ver que el proyecto se llevara a cabo de la mejor forma posible.

A mis compañeros residentes de tercer año del grupo A por siempre ser una segunda familia.

Al jefe de guardia del grupo A, Dr. Jorge Arce por ser como un padre para mí y para mis compañeros residentes de tercer año y demostrarnos que siempre hay una mejor manera de enseñar.

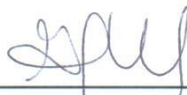
"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



---

Pediatra Inmunóloga, Dra. Gabriela Ivankovich Escoto

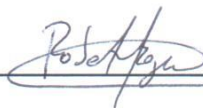
Profesora Guía



---

Pediatra Neumóloga, Dra. Gloriana Loría Chavarría

Lectora



---

Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría



---

Jose Alfredo Tencio Araya

## TABLA DE CONTENIDOS

Dedicatoria .....	II
Agradecimientos .....	III
Hoja de Aprobación .....	IV
Resumen .....	VI
Índice de cuadros y gráficos .....	VII
Lista de abreviaturas .....	IX
Introducción .....	11
Justificación .....	18
Objetivos .....	19
Pacientes y métodos .....	20
Análisis de datos .....	21
Aspectos Éticos .....	22
Fuentes de Financiamiento .....	23
Resultados .....	24
Discusión .....	26
Conclusiones .....	31
Limitaciones y sesgos del estudio .....	32
Recomendaciones .....	33
Anexos .....	45
Bibliografía .....	52

## RESUMEN

La Ataxia telangiectasia (AT) es la inmunodeficiencia más común en Costa Rica. Es una enfermedad multisistémica con manifestaciones neurológicas, respiratorias, en el sistema inmune y una propensión aumentada al cáncer. Los niños con AT nacen y se desarrollan con normalidad hasta el momento en que inician a deambular, momento en el cual se reportan mayores caídas que sus pares con desarrollo motor más lento. Debido al carácter progresivo de la enfermedad, estos niños presentan un deterioro gradual de su calidad de vida, representado en una incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo en donde se obtuvo una muestra inicial de 44 pacientes de los cuales 6 fueron excluidos. Este estudio tiene como objetivo caracterizar la condición funcional actual de los pacientes con AT mediante la determinación de las limitaciones que presentan en las actividades de la vida diaria, así como caracterizar a que edad y en que orden se presentan estas limitaciones. Actualmente, no existe una descripción en la literatura que aborde este tema dentro de los pacientes con AT.

Con la realización de este estudio se determinó que en promedio la primera discapacidad se observa a la edad de 6.8 años (rango 2.3 a 11.3 años). Las discapacidades que se observaron de una forma más prematura fueron la ayuda al caminar y el apoyo para el aseo personal, ambos presentes en promedio desde los 8.0 años. La necesidad de ayuda para el aseo personal se presentó más tardíamente a los 9 años. Menos de la mitad de los pacientes presentaron algún trastorno de la alimentación, siendo el más frecuente la disfagia. En lo que respecta a la escolaridad de estos niños se observó que aproximadamente un tercio asiste a escuela regular a un grado adecuado para su edad, un tercio no asiste a un centro escolar y un tercio asiste a escuela de enseñanza especial.

Pocos datos se han publicado en general en relación con este tema. A nivel local, Matus abordó algunos de estos aspectos, sin ser el enfoque principal de su estudio. Los datos obtenidos para las variables similares demuestran valores semejantes en relación con la edad de diagnóstico, la edad de requerimiento de ayuda para caminar y de uso de silla de ruedas, lo que demuestra que estas características se han mantenido relativamente constante con el tiempo. En relación con la literatura mundial el mayor volumen de información en este tema proviene de Israel. En comparación con el estudio de Shenhod y colaboradores nuestros pacientes necesitan ayudar para caminar a una edad similar, pero se mantienen con deambulación independiente durante mayor tiempo. Al comparar la ayuda para el aseo personal, para la utilización del servicio sanitario y para alimentarse nuestros pacientes se mantienen independientes por un mayor tiempo que lo reportado a nivel internacional. En relación con la escolaridad, no hay estudios que aborden este aspecto, pero en nuestra población se evidenció que únicamente un tercio de los pacientes acuden a aula regular y acorde a su edad. Se desconoce si los dos tercios restantes tienen algún grado de deterioro cognitivo que condicione su escolaridad.

Conclusiones: La AT es una inmunodeficiencia que conduce a una discapacidad significativa. En nuestra población, el compromiso funcional se ha mantenido relativamente constante y en comparación con la literatura internacional, nuestros pacientes se mantienen independientes durante más tiempo.

## LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

### Cuadros

- Cuadro 1: Características generales en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 36
- Cuadro 2: Edad media de desarrollo de incapacidad según tipo, en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 37

### Figuras

- Figura 1: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo caminar en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 39
- Figura 2: Estimación de Kaplan Meier de sobrevida libre de requerimiento de silla de ruedas en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 40
- Figura 3: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para el aseo personal en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 41
- Figura 4: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para uso del servicio sanitario en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 42
- Figura 5: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para alimentarse en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 43

Figura 6: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de trastornos alimentarios en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 44

Figura 7: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019. 45

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
<b>AT</b>	Ataxia Telangiectasia
<b>ADN</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>ATM</b>	Ataxia Telangiectasia, mutado
<b>AFP</b>	Alfa fetoproteína
<b>DE</b>	Desviación Estandar
<b>EEE</b>	Escuela de Enseñanza Especial
<b>ICF</b>	Incoordinación Cricofaríngea
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IGF-1</b>	Factor de Crecimiento Similar a la Insulina tipo 1
<b>IVRI</b>	Infección de Vía Respiratoria Inferior
<b>IVRS</b>	Infección de Vías Respiratorias Superiores



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Jose Alfredo Tencio Araya, con cédula de identidad 304430915, en mi condición de autor del TFG titulado Estudio descriptivo, retrospectivo del compromiso motor y Funcional de los pacientes con ataxia telangiectasia valorados en el servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera del 01 de Enero del 2000 al 01 de Setiembre del 2019. Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Jose Alfredo Tencio Araya

Número de Carné: A96207 Número de cédula: 304430915

Correo Electrónico: jtencio90@gmail.com

Fecha: 9 de diciembre del 2019 Número de teléfono: 8324-2690

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Gabriela IvanKovich Escoto

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá

## INTRODUCCIÓN

La Ataxia Telangiectasia (AT) es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica que se manifiesta con degeneración neurológica y respiratoria progresiva, inmunodeficiencia, telangiectasias y alto riesgo de cáncer, principalmente de origen linfoide (1). En ocasiones se denomina también síndrome de inestabilidad genómica, de inestabilidad cromosómica o de respuesta al daño en el ácido desoxirribonucleico (ADN) (2) y forma parte de las inmunodeficiencias combinadas con o asociadas a hallazgos sindrómicos de acuerdo a la clasificación de inmunodeficiencias primarias (3). Su primera descripción data de 1957 cuando se publicaron los casos de familias con síndromes hereditarios de ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculares e infecciones pulmonares recurrentes (4).

En 1988 se localiza el locus 11q22-23 del gen ATM, y posteriormente se identifica una mutación característica de ataxia telangiectasia. Se estima que la incidencia de esta enfermedad es aproximadamente de 1 en 40.000-100.000 nacidos vivos en los Estados Unidos. Sin embargo, hay reportes de una mayor incidencia asociada a un efecto fundador en algunas regiones. Costa Rica es una de estas, con una incidencia reportada de 13.2 casos por 100.000 habitantes, por lo que corresponde a la inmunodeficiencia con la mayor prevalencia en el país (4, 5).

### Genética:

La AT se debe a mutaciones en el gen ATM que se encuentra en el cromosoma 11 en la región 11q23 donde ocupa 150 kb de ADN genómico, contiene 66 exones y codifica para una proteína del mismo nombre de 3056 aminoácidos. Esta proteína corresponde a una serina treonina kinasa que modifica post traduccionalmente a más de 25 proteínas (4).

Se han identificado mutaciones en la región proximal, medial y distal del gen. Estas incluyen principalmente mutaciones sin sentido y de cambio en el marco de lectura que resultan en delecciones o inserciones, así como mutaciones de cambio de sentido y de error en el empalme. La mayoría de las mutaciones truncan la lectura del ADN, provocando la formación de fragmentos de proteína inestables. En estos casos no se logra identificar la proteína por Western Blott y hay ausencia de actividad quinasa; es a este fenotipo al que se le llama: ataxia telangiectasia clásica. Algunos individuos poseen mutaciones de cambio de sentido, que no cambian el marco de lectura o de empalme, lo que permite la producción

de pequeñas cantidades de proteína funcional; a este fenotipo se le ha llamado atípico o variante y la severidad del cuadro es menor con una progresión de la enfermedad más lenta (2, 6). Hay otras mutaciones en la ATM que se han asociado con susceptibilidad de cáncer, pero sin fenotipo de ataxia ni inmunodeficiencia.

#### Patogénesis:

La proteína ATM se encuentra localizada predominantemente dentro del núcleo celular y se relaciona con el reconocimiento y reparación de los daños que ocurren normalmente sobre la estructura de doble hélice del ADN. La ATM citoplasmática fosforila sustratos que median vías de señalización celulares implicadas en el ciclo celular, localización nuclear, expresión y transcripción de genes, respuesta al estrés oxidativo y apoptosis. Este espectro tan amplio de funciones explican la alta gama de manifestaciones de la ataxia telangiectasia con un fenotipo que incluye: riesgo elevado de cáncer, degeneración neuronal, radiosensibilidad, enfermedad pulmonar crónica, inmunodeficiencia y trastornos en el manejo de la glucosa (4).

#### Presentación clínica:

En la presentación clásica, los niños con ataxia telangiectasia nacen y se desarrollan con normalidad durante el primer año de vida de acuerdo a lo reportado en la literatura. De forma anecdótica en Costa Rica se reporta que los niños se caen con mayor frecuencia, que tienen alteraciones en la calidad de los reflejos de protección y pueden tener un desarrollo motor más lento que sus pares, pero esto no ha sido publicado internacionalmente. Las manifestaciones clínicas inician entre los 2-3 años cuando los problemas motores empiezan a ser evidentes y progresan hasta que alrededor de los 10-15 años el niño necesita de una silla de ruedas para movilizarse (1). Conforme el niño crece se manifiesta la apraxia oculomotora y la disartria (4).

Las telangiectasias oculares aparecen años después que las manifestaciones motoras, entre los 5-8 años, y en ocasiones pueden no estar presentes hasta ser mayores. Estas no sangran ni presentan prurito, sin embargo, en ocasiones son mal diagnosticadas como alergia o conjuntivitis crónica. Aparecen también en regiones de la piel expuestas al sol como rostro y pabellones auriculares (2).

Algunos de los niños presentan enfermedad pulmonar crónica, cáncer e infecciones recurrentes asociadas a la inmunodeficiencia. Pocos pacientes sobreviven hasta los 40 y 50 años, la mayoría mueren debido a complicaciones durante la adolescencia o primeros años de la edad adulta. El fenotipo puede variar dependiendo de la edad de inicio de síntomas, velocidad de progresión, tipo de inmunodeficiencia y presencia o ausencia de complicaciones (4).

#### Manifestaciones neurológicas:

La ataxia cerebelosa inicia en la infancia temprana, generalmente antes de los 4 años. Los desórdenes piramidales y la apraxia oculomotora inician en la infancia, mientras que la polineuropatía y enfermedad de neurona motora se desarrollan en la segunda década de vida (1). En la primaria, caminar se vuelve más difícil y los niños tienden a usar las barandas y las paredes como ayudas. Estos niños caminan rápido o corren con una base curiosamente angosta, mientras que cuando caminan lo hacen lentamente y con mayor cuidado (2). La alteración neurológica lleva a anomalías motoras progresivas con cambios posturales y contracturas articulares (1).

La discapacidad intelectual en estos pacientes no es una característica típica, sin embargo, existe cierta controversia en este tema; algunos indican que no se presenta (1, 4) mientras que otros indican que estudios han demostrado déficits en la función intelectual, memoria no verbal, razonamiento abstracto, cálculo y función ejecutiva (2). En general estos niños son socialmente activos, amigables y emocionalmente estables (4). Los pacientes pueden presentar una expresión facial aplanada lo que causa que sean erróneamente percibidos como desinteresados o tristes (1).

La causa de la muerte neuronal observada en esta enfermedad es desconocida, pero se postula que una respuesta deficiente en la genotoxicidad y/o en el estrés oxidativo contribuye a la disfunción y muerte celular observada. Se debe tomar en cuenta que la muerte de las células cerebelares no explica todas las manifestaciones neurológicas (2).

#### Manifestaciones inmunológicas:

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con ataxia telangiectasia presentan anomalías cuantificables del sistema inmune. Las más comunes son: niveles bajos de una o más clases de inmunoglobulinas (sobre todo IgA baja), incapacidad de producir

anticuerpos en respuesta a las vacunas o infecciones y linfopenia, en especial de linfocitos T. Cuando los linfocitos se desarrollan se presenta un reordenamiento que genera la diversidad clonal y una recombinación de clases que provocan rupturas en el ADN. La ausencia en la corrección de estos eventos provoca la disminución en el número de linfocitos y en su función (2).

En general se piensa que la función inmune no se deteriora con el tiempo, pero existe controversia acerca de si se deben hacer controles periódicos o no para determinar la evolución de la inmunodeficiencia a lo largo del tiempo (1, 2). Existe además un mayor riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas como trombocitopenia autoinmune, anemia hemolítica y formas de artritis y vitíligo (2).

#### Manifestaciones pulmonares:

La etiología de la enfermedad pulmonar es multifactorial y en general se categoriza en tres grupos: infecciones recurrentes, enfermedad pulmonar intersticial (con fibrosis pulmonar) y enfermedad debida a anormalidades neurológicas (por disfunción muscular que ayuda en el aclaramiento de secreciones). Las infecciones recurrentes son una causa importante de morbilidad y pueden llevar a bronquiectasias y anormalidades pleurales. En los niños pequeños las infecciones de vías respiratorias (IVRS) son más frecuentes mientras que en los más grandes predominan las de tracto respiratorio inferior (IVRI). En aproximadamente el 25% de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica se establece fibrosis pulmonar con una mortalidad aproximada del 80%. Asimismo, anormalidades neurológicas como una postura anormal de la cabeza, problemas de deglución, tos inefectiva y broncoaspiración pueden empeorar el cuadro pulmonar (1).

#### Manifestaciones endocrinológicas:

Aproximadamente tres cuartas partes de los niños con ataxia telangiectasia clásica presentan un retraso del crecimiento. Un pobre estatus nutricional, niveles anormales de IGF-1 y las infecciones frecuentes parecen ser factores contribuyentes (2). El desarrollo puberal es anormal, con ausencia del pico de crecimiento de la adolescencia, con desarrollo anormal de los caracteres sexuales secundarios, retraso de la menarca y menstruaciones irregulares (1). Estas alteraciones se han relacionado con atrofia gonadal o disgenesia, lo que causa el retraso puberal y la menopausia temprana (2). También se

ha reportado resistencia a la insulina en pacientes adultos con ataxia telangiectasia clásica o sus variantes (1).

#### Manifestaciones nutricionales:

Es frecuente encontrarse con problemas nutricionales en los pacientes con ataxia telangiectasia, en especial después de la primera década de vida cuando el deterioro neurológico se hace evidente. Los pacientes tienen dificultad masticando y deglutiendo, con mayor riesgo de aspiración, sialorrea y desnutrición. La desnutrición lleva a fatiga al masticar lo que junto con la presencia de movimientos involuntarios y los problemas de coordinación causan tiempos prolongados de alimentación y disminuye la motivación para comer (1, 2, 7, 8).

#### Diagnóstico:

El diagnóstico de ataxia telangiectasia debe ser sospechado cuando un niño se presenta con ataxia cerebelosa crónica y telangiectasias. Se confirma con niveles elevados de alfa feto proteína (AFP) en suero ( $>10$  ng/ml) después de los 2 años de vida. Un diagnóstico definitivo indica un individuo con ruptura cromosómica inducida por radiación en células de cultivo o ataxia cerebelosa progresiva con mutaciones en ambos alelos del gen ATM. Un diagnóstico probable identifica a un individuo con ataxia cerebelosa progresiva y tres de los cuatro siguientes: telangiectasias faciales u oculares, Ig A sérica menor a 2 DE para la edad, AFP 2 DE por encima de la media para la edad, y aumento de la ruptura cromosómica inducida por radicación en células de cultivo. Un diagnóstico posible presenta a un individuo con ataxia cerebelosa y al menos uno de los cuatro criterios anteriores (4).

#### Diagnóstico diferencial:

Hay otros desórdenes con características clínicas y de laboratorio similares que deben de ser tomados en cuenta. Las enfermedades que más comúnmente se confunden con ataxia telangiectasia son: parálisis cerebral infantil, apraxia oculomotora congénita, síndrome de Nijmegen y la ataxia de Friederich (2).

La parálisis cerebral infantil describe un padecimiento no progresivo motor, que se origina de malformaciones o un daño temprano en el sistema nervioso central. En este síndrome los hitos del desarrollo y las capacidades neurológicas ya adquiridas no se deterioran, a diferencia de lo que pasa con los niños con ataxia telangiectasia. Así mismo, niños con

parálisis cerebral no presentarán las alteraciones en pruebas de laboratorio observadas en ataxia telangiectasia (2).

La apraxia oculomotora congénita se presenta de forma temprana al nacer y mejora con el tiempo a diferencia del trastorno observado en ataxia telangiectasia que empeora con el transcurrir de los años (2).

La ataxia de Friederich es la causa genética más frecuente de ataxia en niños y es la causa más prevalente de ataxia cerebelosa autosómica recesiva. En esta enfermedad la ataxia normalmente aparece entre los 10 y 15 años de vida y se diferencia de ataxia telangiectasia en la ausencia de las telangiectasia y apraxia oculomotora, niveles normales de AFP y la presencia frecuente de escoliosis y trastornos en el electrocardiograma (2).

#### Manejo:

El manejo inicia con la discusión del diagnóstico con los padres. Estos deben de entender que esta es una enfermedad crónica, progresiva y hasta la fecha incurable, que afecta las habilidades motoras y tiene una alta incidencia de cáncer y un riesgo elevado de infecciones recurrentes. Debido a la sensibilidad aumentada a la radiación se contraindican estudios como tomografía computarizada y fluoroscopia, por lo que se prefiere la resonancia magnética nuclear y realizar radiografías únicamente cuando sea estrictamente necesario (4). De forma interesante, los pacientes con ataxia telangiectasia no tienen una incidencia aumentada de cáncer de piel y en general toleran bien la exposición al sol, por lo que no son necesarias medidas mayores a la utilización de protector solar como el resto de la población (2).

El tratamiento debe enfocarse en prevenir y tratar las infecciones y una detección temprana de las malignidades como las principales causas de morbilidad y mortalidad (4). El uso de antibióticos de forma libre debe de considerarse en individuos que tienen IVRS e IVRI persistentes. En el caso de las malignidades, no hay un protocolo aceptado de vigilancia por leucemia o linfomas (2) pero se ha recomendado disminución de la dosis de los protocolos clásicos para evitar toxicidad.

La evaluación inicial debe considerar niveles de alfa feto proteína, pruebas de función hepática, renal, metabólica e inmunológica. La reposición con Ig intravenosa o subcutánea

para prevenir o reducir la frecuencia de las infecciones puede utilizarse en casos de agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia, incluso en casos de alteración en la producción de anticuerpos específicos o subclases. La vacunación está recomendada en los pacientes incluso si los niveles de Ig o linfocitos T están bajos, tomando en cuenta los aspectos de seguridad de vacunas, sobre todo para vacunas de gérmenes vivos atenuados. Se recomienda además una dieta saludable y continuar con las actividades de la vida diaria para promover la independencia y retrasar el uso de silla de ruedas. La colocación de gastrostomía puede ser necesaria para garantizar una adecuada nutrición (4). Esta se encuentra indicada en tres escenarios: el niño no consume lo necesario para crecer, la aspiración es un problema importante o los tiempos de comida son muy estresantes y prolongados por lo que interfieren con otras actividades de la vida diaria. Sin embargo, la colocación de la gastrostomía no limita que el paciente se alimente por boca (2).

Para los niños que presentan dificultad para aclarar la vía aérea y para la expectoración de secreciones se pueden utilizar técnicas de limpieza de la vía aérea por parte de terapia respiratoria como la percusión manual o los dispositivos de fisioterapia. No obstante, deben ser evaluados por un neumólogo previo a la utilización de estas técnicas (2).

Las limitaciones motoras constituyen la principal limitación en la calidad de vida (4), por lo que el manejo de la discapacidad motora debe ser multidisciplinario y oportuno (1). El tratamiento de las deformidades en las extremidades inferiores puede enlentecer su progresión. La colocación de férulas y la corrección quirúrgica pueden en ocasiones permitir una buena estabilidad del tobillo con lo que se permite que el paciente se mantenga erguido o se pueda trasladar de un sitio a otro (2).

#### Pronóstico:

Las infecciones recurrentes pulmonares y el cáncer son las complicaciones más frecuentes relacionadas con mortalidad. La enfermedad neurológica, los problemas para deglutir, infecciones y la enfermedad pulmonar crónica con bronquiectasias son los factores más comúnmente asociados con morbilidad, discapacidad y disminución de la calidad de vida. La expectativa de vida en se reportó en 2006 en 25 años, sin embargo, actualmente podría ser un poco mayor debido a la detección temprana y adecuado manejo de comorbilidades. (2, 4, 9, 10).

## JUSTIFICACIÓN

La ataxia telangiectasia es la inmunodeficiencia primaria que con mayor frecuencia se reporta en Costa Rica. Produce un compromiso neurológico cerebeloso progresivo que compromete la función motora y la calidad de vida del paciente, y al día de hoy no existe una terapia efectiva que prevenga este daño. Si bien ya existen estudios internacionales sobre el deterioro motor progresivo, no hay estudios acerca del compromiso funcional y su impacto en calidad de vida. Estos pacientes ameritan cuidados especiales para alimentarse, tienen necesidades escolares diferentes, utilizan una serie de dispositivos para movilizarse en el hogar y su comunidad y principalmente, tienen un compromiso en su independencia personal.

Este estudio describirá cuál es la situación actual con respecto al deterioro motor y funcional en los pacientes con AT. Además, de forma innovadora pretende determinar cuáles son las necesidades adicionales producto de este compromiso en la vida diaria del paciente y su impacto en la calidad de vida. Al tratarse de una enfermedad progresiva y degenerativa, la información obtenida de esta investigación será la base para desarrollar un futuro estudio prospectivo con el fin de establecer un plan de intervención clínica oportuno que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

1. Describir la condición funcional actual de los pacientes con Ataxia Telangiectasia mediante las limitaciones que presentan en las actividades de la vida diaria.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la edad promedio a la que se presentan las principales limitaciones de la vida diaria, caracterizadas por la dependencia para la marcha, alimentación y actividades de higiene.
2. Determinar la proporción de los pacientes que desarrollan dependencia al oxígeno suplementario y la edad promedio a la que esta se presenta.
3. Identificar la proporción de los pacientes que requieren de suplementación con Ig intravenosa y la edad promedio a la que se hace necesaria.
4. Describir las características de la escolaridad en esta población.

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a todos los pacientes evaluados en el Servicio de Inmunología y Reumatología Pediátrica (SIRP) del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” con el diagnóstico de Ataxia Telangiectasia desde el primero de enero de 2000 hasta el primero de setiembre del 2019.

Se tomaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Rango de edad: pacientes mayores de 2 años.
2. Género: sin distinción.
3. Etnia: sin distinción.
4. Pacientes con diagnóstico de Ataxia telangiectasia basado en los criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID) y confirmados por un inmunólogo del SIRP.
5. Haber tenido control en el SIRP-HNN.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Datos incompletos en más de un 30% de los solicitados en la hoja de recolección de datos.

## ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó la revisión de expedientes clínicos, expedientes electrónicos, registros de laboratorio y gabinete de todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión encontrándose 44 pacientes. Se excluyeron 6 pacientes con base en el criterio de exclusión al presentar más del 30% de los datos incompletos. Se utilizó una hoja de datos electrónica en formato de programa Excel.

Para el análisis de datos se estimó las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y la determinación de la media para las variables cuantitativas con la estimación del rango como medida de dispersión. Dentro de las variables cualitativas analizadas fueron el sexo, año de nacimiento, año de diagnóstico, año de minusvalía y escuela de asistencia. De las variables cuantitativas analizadas fueron la edad al diagnóstico, edad al momento de presentación de cada una de los eventos asociados a minusvalía o incapacidad y el tiempo medio de desarrollo de cada uno de los eventos.

Para cada uno de los eventos asociados a minusvalía se estimó el tiempo medio, la mediana y el percentil 75% de desarrollo de la misma desde el momento del diagnóstico, por medio de la estimación de la sobrevivencia libre del evento a través de la estimación de Kaplan Meier.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de Stata 15.1 (Stata Corp, 20019 Texas, USA).

## ASPECTOS ETICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN con el código CEC-HNN-032-2018 (se adjunta nota de aprobación, COM-I: Anexo 1). Corresponde a una revisión retrospectiva del estado basal de los pacientes con AT en control en el SIRP. Se respetaron todos los principios bioéticos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las Buenas Prácticas Clínicas y se cumple lo que dicta la Ley 9234 “Reguladora de la investigación biomédica” y su reglamento en Costa Rica.

**Principio de autonomía:** Esta primera parte del protocolo corresponde a una revisión retrospectiva de los datos de los pacientes, no hay contacto entre el investigador y los participantes. Únicamente se realiza una revisión de expedientes, por lo tanto, de acuerdo con los lineamientos de las Pautas Internacionales para la Evaluación Ética de los Estudios Epidemiológicos de CIOMS se puede solicitar excepción al consentimiento.

**Principio de justicia:** No hay exclusión de participantes, se incluirán hombres y mujeres, de diferentes nacionalidades y todas las etnias. Se utilizan los criterios de inclusión para escoger la población ideal con el fin de cumplir los objetivos del estudio. Esto respecta el principio de justicia en el presente estudio.

**Principio de beneficencia:** Con este estudio inicial no existe un beneficio directo para el paciente. Sin embargo, existe el beneficio del conocimiento científico para la sociedad. El conocer la enfermedad podrá ayudar en el futuro a un mejor manejo de la AT en otros niños que están en control en el SIRP.

**Principio de no maleficencia:** No hay un efecto nocivo ni un riesgo elevado para el participante y como se ha descrito la confidencialidad de los datos será guardada de una forma rigurosa. El balance riesgo / beneficio se orienta al beneficio; esta parte inicial del protocolo corresponde a un riesgo menor al mínimo (menor que una consulta regular) y ofrece el beneficio del conocimiento científico; por lo tanto, el beneficio es mayor que el riesgo.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” dado que consistía únicamente en una revisión de expedientes clínicos/electrónicos y registros de laboratorio y gabinete. Los gastos de papelería, impresión, así como los de presentación de resultados fueron cubiertos en su totalidad por los investigadores.

## RESULTADOS

Un total de 38 pacientes con el diagnóstico de Ataxia Telangiectasia fueron incluidos en el estudio. La distribución según sexo fue 57.9% (22/38) para el sexo masculino y 42.1% (16/38) para el sexo femenino, con una media de edad al diagnóstico de 4.3 (DE: 2.1) años para el grupo en general, 4.5 (DE: 2.2) años para las mujeres y 4.2 (DE:2.1) años para los hombres (Cuadro 1).

La primera discapacidad se presentó a una edad media de 6.8 años (rango 2.3-11.3). Los eventos específicos de discapacidad más tempranos fueron la necesidad de apoyo para el aseo personal (media de 8.0 años, rango 2.2-17.3) y la ayuda para caminar (media de 8.0 años, rango 2.6-11.0). La necesidad de silla de ruedas se presentó más tardíamente, a una edad media de 9.7 años (rango: 3.1-19.9). En cuanto a la terapia con inmunoglobulina intravenosa, la edad media de indicación fue de 6.3 años (rango: 3.5-14.5) (Cuadro 2).

De la totalidad de pacientes se evidenció que 84.2% (32/38) necesitan ayuda para caminar, donde la mitad de los casos requirió apoyo para deambular a los 4.3 años posterior al diagnóstico y un 75% a los 5.8 años posterior al diagnóstico (Figura 1).

Al evaluar el requerimiento de silla de ruedas se observó que el 76.3% (29/38) requirió de la misma durante la evolución de su enfermedad y que el 75% de los pacientes tuvo la necesidad de utilizar este recurso a los 8 años posterior al diagnóstico. La determinación de la sobrevida libre de requerimiento de silla de ruedas evidenció una mediana de 5.8 años. (Figura 2).

En relación con el requerimiento de apoyo para el aseo personal, de los pacientes evaluados el 84.2% (34/38) lo requirió en el periodo bajo estudio. La estimación donde la mitad de los pacientes requerían de apoyo para el baño fue de 4.1 años posterior al diagnóstico y en el 75% de los pacientes a los 5.8 años posterior al diagnóstico (Figura 3).

El apoyo en el uso del servicio sanitario se presentó en el 79.0 % (30/38) de los casos con un valor de la mediana de 4.8 años. La determinación donde el 75% de los casos requirió

el apoyo para el uso del servicio sanitario fue de 6.9 años posterior al diagnóstico (Figura 4).

La ayuda para la alimentarse se documentó en el 81.6% (31/38) de los pacientes, con una mediana de 4.2 años. En un periodo de 6.8 años posterior al diagnóstico el 75% requirió ayuda para alimentarse como consecuencia de la discapacidad inducida por la evolución de la enfermedad (Figura 5).

Los trastornos alimentarios se presentaron en 39.5% (15/38) de los pacientes, de los cuales el más frecuente fue la disfagia en el 80.0% (12/15) de los casos, en dos casos se presentó ICF y en un caso anorexia sin vómitos. La mediana fue 10.7 años posterior al diagnóstico. No se alcanzó el 75% de los casos con esta afectación durante el periodo de seguimiento del estudio (Figura 6).

En relación con la dependencia de oxígeno suplementario únicamente el 13.1% (5/38) requirió del mismo con una edad promedio de presentación a los 9.2 años y tiempo medio desde el diagnóstico de 5.2 años.

Al evaluar la indicación de inmunoglobulina intravenosa dentro del grupo de pacientes estudiados se determinó que fue necesaria en el 36.8% (14/38) de los casos. No se alcanzó el 50% ni el 75% de requerimiento de inmunoglobulina intravenosa (Figura 7).

En cuanto al nivel de escolaridad de los pacientes, el 34.2% (13/38) asistieron a aula regular con un grado escolar acorde a su edad, el 26.3% no asiste a un centro educativo actualmente y el 39.5% acude a un centro de enseñanza especial.

## DISCUSIÓN

La Ataxia Telangiectasia es una enfermedad progresiva que se caracteriza por sus manifestaciones neurológicas, la predisposición al cáncer y un grado variable de inmunodeficiencia. El carácter progresivo de esta enfermedad determina un deterioro paulatino en la habilidad del paciente para realizar de forma adecuada sus actividades de la vida diaria. Poco ha sido descrito a nivel mundial de cómo se da la progresión de la historia natural de la enfermedad, probablemente debido a su baja incidencia. Costa Rica presenta una incidencia 6 veces mayor a la del resto del mundo y corresponde a la primera causa de inmunodeficiencia primaria, esto producto de un efecto de gen fundador y familias con alta consanguinidad y endogamia. La tesis de graduación de la Dra. Dora Matus analiza la epidemiología de los pacientes con Ataxia Telangiectasia en Costa Rica entre 1999 y 2009, y corresponde a la única fuente bibliográfica de comparación a nivel local (11). En relación con la literatura americana se ha escrito poco en este ámbito de la enfermedad. La mayoría de los estudios a nivel mundial provienen del oriente medio, específicamente de Israel en donde cuentan con una clínica de AT bien establecida y una incidencia alta de la enfermedad.

En relación con la edad de diagnóstico nuestro resultado, 4.3 años (DE 2.1), es menor al descrito anteriormente para nuestra misma población por Matus, quien describe una edad de diagnóstico de 4.9 años (rango 1.4 - 14.4). Cabe resaltar que en nuestro estudio se excluyeron pacientes menores a 2 años, los cuales si fueron incluidos en la investigación anterior (11). Estos datos demuestran una disminución en la edad de diagnóstico actualmente que podría estar relacionado con un mayor conocimiento de los médicos pediatras de esta patología, lo que favorece la referencia temprana. En el estudio publicado por Moin *et al* se determinó una edad de diagnóstico para el sexo femenino de 7.4 años (rango 1.6-17.6) y para el sexo masculino de 7.1 años (rango 2.1-15.2) (12), siendo estas edades considerablemente mayores a las presentadas en nuestro medio (4.3 años). Un estudio inglés publicado por Jackson *et al* describe una edad de diagnóstico de 8.6 años, siendo el doble a la de nuestro estudio (13). Estos datos parecieran sugerir que la prontitud del diagnóstico no depende del nivel de complejidad del centro asistencial, y que por el contrario podría estar influenciado por la concientización que existe de la enfermedad en la región.

La disminución en la capacidad de deambular es prácticamente un hecho inexorable en esta patología, progresando desde la ayuda de un tercero hasta el confinamiento a la silla de ruedas. Este estudio muestra una edad promedio de requerimiento de ayuda para deambular de 8 años (rango 2.6-11), con una mediana posterior al diagnóstico de 4.3 años. El estudio de Matus describe que el 57.3% de los pacientes entre 6-11 años requiere de ayudar para deambular, sin mencionar la edad promedio a la que se presenta este problema (11), mientras que el estudio de Shenhod *et al* muestra una edad promedio de 8 años (14), sin ser este uno de los objetivos de su estudio. Se observa que existe similitud en la edad de inicio a la cual se hace necesaria la ayuda para deambular entre los distintos estudios.

En nuestro estudio la edad media del confinamiento a la silla de ruedas fue de 9.7 años (rango 3.1-19.9), con una mediana posterior al diagnóstico de 5.8 años y una proporción actual del 76.3%. Los datos nacionales previos describen que el 26.7% de los niños entre 6 y 11 años requieren de una silla de ruedas para moverse con una proporción al final del estudio de 42.7% (11). Internacionalmente las investigaciones de Viložni *et al* y Shenhod *et al* documentan una edad media de 8.7 años (DE 2.4) y de 8.8 años respectivamente (DE 2.1) (14, 15). Estos datos demuestran que nuestros pacientes pierden la capacidad de deambular a una edad mayor a la observada en otras partes del mundo y que actualmente una proporción mayor de los pacientes requieren de silla de ruedas en relación con el pasado. Al comparar las edades a las que se requiere de ayudar para deambular con el momento en que se utiliza silla de ruedas se observa que hay un periodo corto de tiempo entre ambos, lo que podría estar en relación con un progreso rápido de la enfermedad o con una mayor comodidad de los cuidadores para trasladar al niño.

Con respecto a la ayuda en el aseo personal no se cuenta con información a nivel nacional para correlacionar. En los datos de Shenhod *et al* se describe que la mayoría de los niños a partir de los 4 años ya requieren de ayuda importante para su aseo personal diario (14), lo cual ocurre significativamente más temprano que en los pacientes de nuestro medio que lo presentan a la edad promedio de 8 años (rango 2.2-17.3), con una mediana posterior al diagnóstico de 4.1 años.

En cuanto al uso del servicio sanitario con ayuda únicamente se cuenta con el estudio publicado con Shenhod *et al* para comparar. En nuestra población los niños requieren de

ayuda en promedio a partir de los 9 años (rango 3-17.3) con una mediana al diagnóstico de 4.3 años, siendo este valor significativamente mayor al reportado en el estudio israelí donde la ayuda inicia a los 4 años y se mantiene relativamente constante hasta los 18 años, momento en que se prefiere utilizar pañal (14).

La ayuda para alimentarse se presentó en la mayoría de los pacientes (81.6%), siendo está una minusvalía prevalente a lo largo del estudio, alcanzando un promedio de presentación a los 8.2 años (rango 2.7-17.2), con una mediana a los 4.2 años post diagnóstico. Matus describe que del total de los pacientes únicamente el 22.7% requirió de ayuda para alimentarse (11). Nuevamente a nivel internacional el único estudio que evaluó esta actividad es el de Shenhod *et al* en el cual los pacientes requirieron de ayuda significativa para alimentarse en una edad promedio de 11 años (14). En este caso si se observa que nuestros pacientes se mantuvieron independientes para la alimentación por un periodo de tiempo menor al observado internacionalmente, pero es mucho más frecuente de lo que se observaba en el pasado para nuestra misma población. Estos datos podrían reflejar un deterioro más rápido en nuestra población en lo relacionado a motora gruesa de los miembros superiores o una mayor facilidad de los cuidadores al alimentar a los pacientes.

Poco se ha descrito a nivel mundial sobre los problemas para la alimentación en los pacientes con AT y ciertamente nada se ha mencionado sobre la edad a la que se presentan estos problemas. Sin embargo, si se menciona que la disfagia es el más prevalente (16, 17). En el estudio de Rondon-Lefton, 27% de los pacientes tenían aspiración asociada y este hallazgo aumenta con la edad, además que al aumentar la edad se presenta un compromiso en peso y talla. Este estudio sugiere que podría haber una asociación entre la presencia de disfagia y el estado nutricional de los pacientes con AT (16, 17). En nuestra investigación documentamos que los trastornos para la alimentación se presentan en menos de la mitad de los pacientes (39.5%) pero con mayor frecuencia que en el estudio anterior (12%) (11). Probablemente, la mayor frecuencia observada en nuestro estudio se deba a un mayor registro de estos problemas desde que se realizara estudio de Matus. El trastorno más frecuentemente documentado fue la disfagia y el segundo la ICF.

Varios autores han abordado el problema nutricional en AT producto de los trastornos de la alimentación (17, 18). John Hopkins es el centro nacional de referencia en Estados

Unidos para los pacientes con AT, donde se prefiere la colocación de gastrostomía para mejorar la nutrición en casos de problemas de alimentación (17). En Australia, Ross *et al* describen una alta prevalencia de malnutrición en estos pacientes a pesar de que pueden parecer eutróficos u obesos en las curvas usuales de antropometría, por lo que recomiendan intervenciones nutricionales tempranas (18). Estas son consideraciones a tomar en nuestros pacientes a futuro.

La dependencia al oxígeno se documenta como un evento consecuencia de la enfermedad pulmonar crónica que presentan los pacientes con AT. En el estudio de Matus únicamente el 16% de los pacientes se encontraba dependiente de oxígeno suplementario (11), siendo ligeramente mayor al 13.1% de los pacientes documentados en nuestro estudio. En cuanto a la edad a la que requieren el uso de oxígeno, el estudio previo describe una edad de 12-18 años mientras que en el actual la edad promedio es de 9.2 años. En investigaciones internacionales no se ha hecho mención de la proporción de pacientes dependiente de oxígeno o de la edad a la que esta se presenta, únicamente se menciona un deterioro progresivo en las pruebas de función pulmonar (19).

En lo que respecta al inicio de suplementación de inmunoglobulina intravenosa en estos pacientes se observa que, al compararlo con las demás variables, es la que se presenta con una media de edad más temprana además de que la proporción de pacientes que la utilizan no llega al 50%. Al comparar los datos de con los descritos previamente en nuestro centro se observa que actualmente una proporción ligeramente mayor de pacientes, 36.8% vs 30.7%, requieren del uso de este medicamento. En el estudio anterior no se evaluó la edad de inicio de la suplementación con IVIG (11). Desde que se realizara esta tesis han cambiado las indicaciones de uso de IVIG en la población pediátrica. Con las últimas recomendaciones se amplían las posibilidades de usarla ante defectos específicos en la producción de anticuerpos, los cuales son más fácilmente detectados actualmente (20). En relación con la literatura internacional no se encontró ningún estudio comparable para contrastar los datos.

En relación con la escolaridad de nuestros pacientes aproximadamente un tercio asiste a una escuela regular y a un grado adecuado para su edad, un tercio asiste a EEE y un tercio no asiste a ningún centro educativo. El grupo de niños que asiste a aula regular corresponde a los niños de menor edad que no presentan todavía mayor grado de

discapacidad. Sin embargo, conforme crecen y progresa la enfermedad, se hace más difícil el acceso físico a los centros educativos regulares y en muchos casos estos no aportan mayor beneficio a los niños por lo que dejan de asistir o se transfieren a una EEE. Es importante recalcar que casi el 40% de los niños asiste a una EEE. En nuestro estudio no se documentó a que edad se hace este cambio, sin embargo, en los datos de Shenhod *et al* la transición del centro educativo regular a la EEE se da aproximadamente a los 9 años (14). Moin *et al* describen en su estudio que los problemas del lenguaje son frecuentes en los pacientes con AT, no obstante, no se cuenta con herramientas apropiadas para valorar el lenguaje ni la inteligencia de estos pacientes, aunque en su estudio el 9.6% de los pacientes fueron catalogados con retraso mental leve (12).

La Ataxia telangiectasia es una enfermedad discapacitante en el cual la gran mayoría de los pacientes invariablemente será dependiente en todas las actividades básicas de la vida diaria en un momento de sus vidas. Es importante que la valoración y el abordaje motor de estos pacientes sea multidisciplinario con un seguimiento intensivo del médico especialista en medicina física y rehabilitación en conjunto con las demás especialidades. Se debe de priorizar el desenvolvimiento motor y las intervenciones destinadas a mejorar la independencia en las actividades de la vida diaria. Los niños con AT deben ser valorados en el lenguaje y función cognitiva frecuentemente y los programas educativos adaptados a los resultados de estas valoraciones (1).

## CONCLUSIONES

1. La AT es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en Costa Rica y es una enfermedad que conduce a una discapacidad motora y funcional significativa.
2. La edad de diagnóstico de AT ha disminuido ligeramente a lo largo del tiempo en nuestro país y es menor a la reportada internacionalmente.
3. Los pacientes requirieron ayuda para deambular a una edad similar a la reportada en la literatura, pero requirieron el uso de una silla de ruedas a una edad mayor.
4. Nuestros pacientes se mantienen independientes para el aseo personal y uso del servicio sanitario durante mayor tiempo al reportado en la literatura.
5. Los problemas de alimentación se presentaron en la menos de la mitad de los pacientes y el más frecuente fue la disfagia, probablemente debido a un mayor registro de estos eventos.
6. La oxígeno dependencia secundaria a la enfermedad pulmonar se desarrolló en un porcentaje bajo de pacientes.
7. La suplementación con Ig intravenosa como parte del tratamiento de los pacientes con AT se ha mantenido relativamente constante en los últimos años.
8. Un proporción importante de los pacientes con AT van a requerir asistencia a una EEE, por lo que se debe abordar el área educativa dentro del manejo integral
9. Se debe dar un manejo multidisciplinario al paciente con AT brindando medidas oportunas para manejar el desarrollo de discapacidades de forma temprana.

## LIMITACIONES Y SESGOS

Limitaciones:

1. Las inherentes al estudio retrospectivo.
2. Se recopilan datos subjetivos ya que no existen escalas validadas que evalúen la progresión de la minusvalía en esta población.

Sesgos:

1. La evaluación en cada cita fue realizada por un profesional distinto por lo que no se indagaron los datos relevantes en todas las consultas.

## RECOMENDACIONES

1. La realización de un estudio prospectivo utilizando una escala validada que valore la minusvalía en los pacientes con Ataxia Telangiectasia.
2. Se observa la necesidad de un abordaje temprano y multidisciplinar de estos pacientes con el fin de mejorar el manejo de sus discapacidades.
3. Se recomienda una derivación oportuna al nutricionista para paliar las consecuencias de los trastornos motores en el estado nutricional de estos pacientes.
4. Un abordaje educativo individualizado tanto a la condición motora como cognitiva de cada paciente.

## **CUADROS**

Cuadro 1: Características generales en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

<b>Característica</b>	<b>n</b>	
<b>Sexo (%)</b>		
<b>Masculino</b>	22	(57.9)
<b>Femenino</b>	16	(42.1)
<b>Edad al diagnóstico en años, media - (rango)</b>		
<b>General</b>	38	4.3- (0.9- 8.7)
<b>Masculino</b>	22	4.1- (0.9- 8.7)
<b>Femenino</b>	16	4.5- (1.9- 8.5)

Cuadro 2: Edad media en años de desarrollo de incapacidad según tipo, en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019

<b>Evento</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
<b>Trastorno alimentario</b>	15	9.6	3.6-14.5
<b>Silla de ruedas</b>	29	9.7	3.1-19.9
<b>Uso servicio sanitario</b>	30	9.0	3.0-17.3
<b>Ayuda para alimentarse</b>	31	8.2	2.7-17.2
<b>Apoyo para el aseo personal</b>	32	8.0	2.2-17.3
<b>Ayuda al caminar</b>	32	8.0	2.6-11.0
<b>Primera discapacidad</b>	35	6.8	2.3-11.3

## FIGURAS

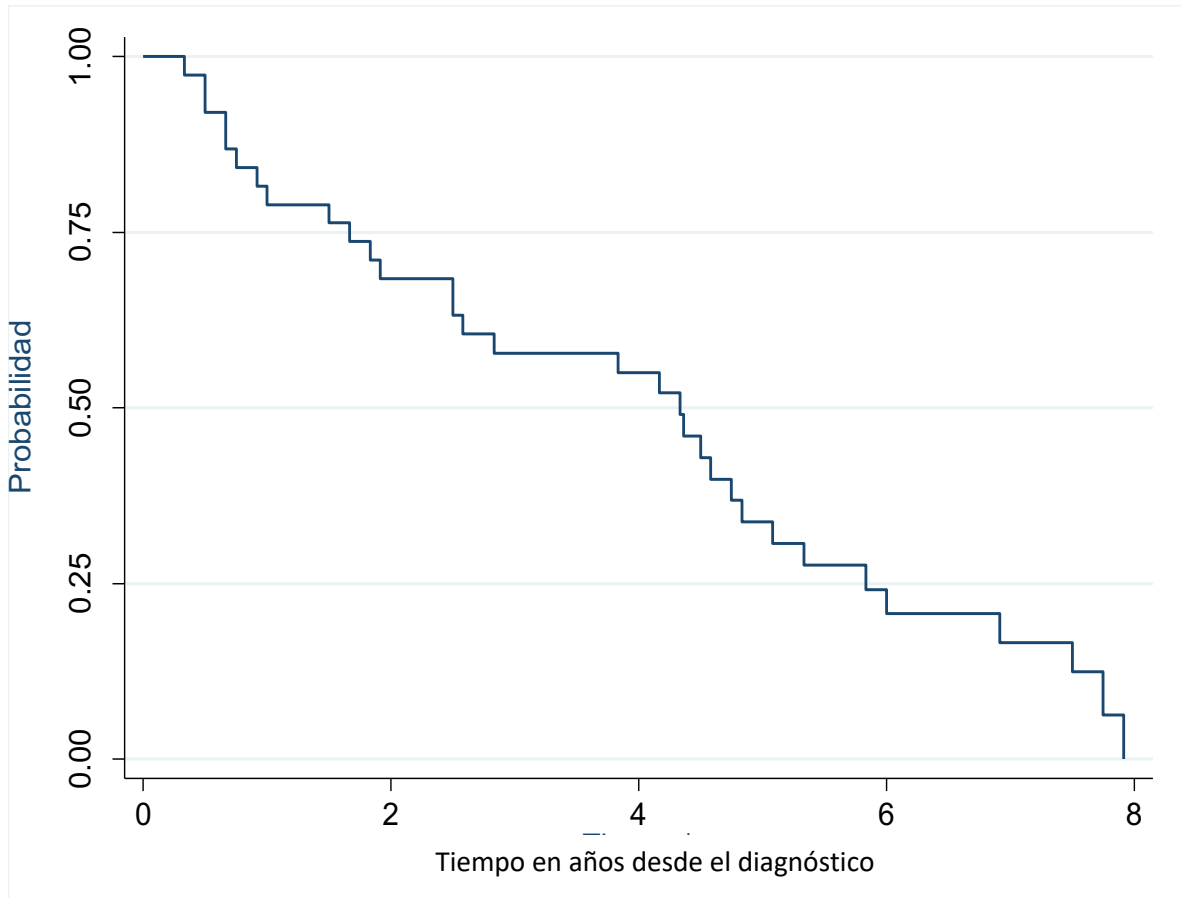


Figura 1: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo caminar en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

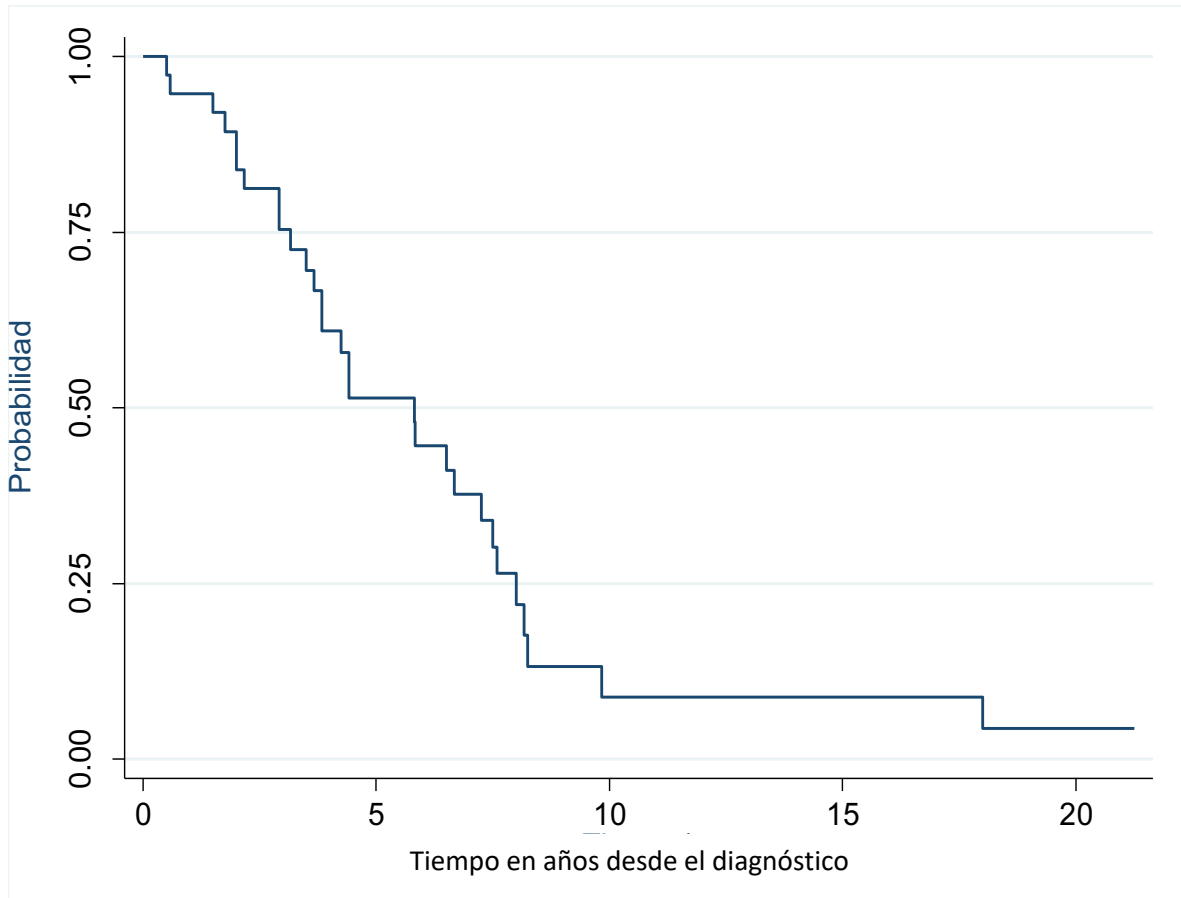


Figura 2: Estimación de Kaplan Meier de sobrevida libre de requerimiento de silla de ruedas en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

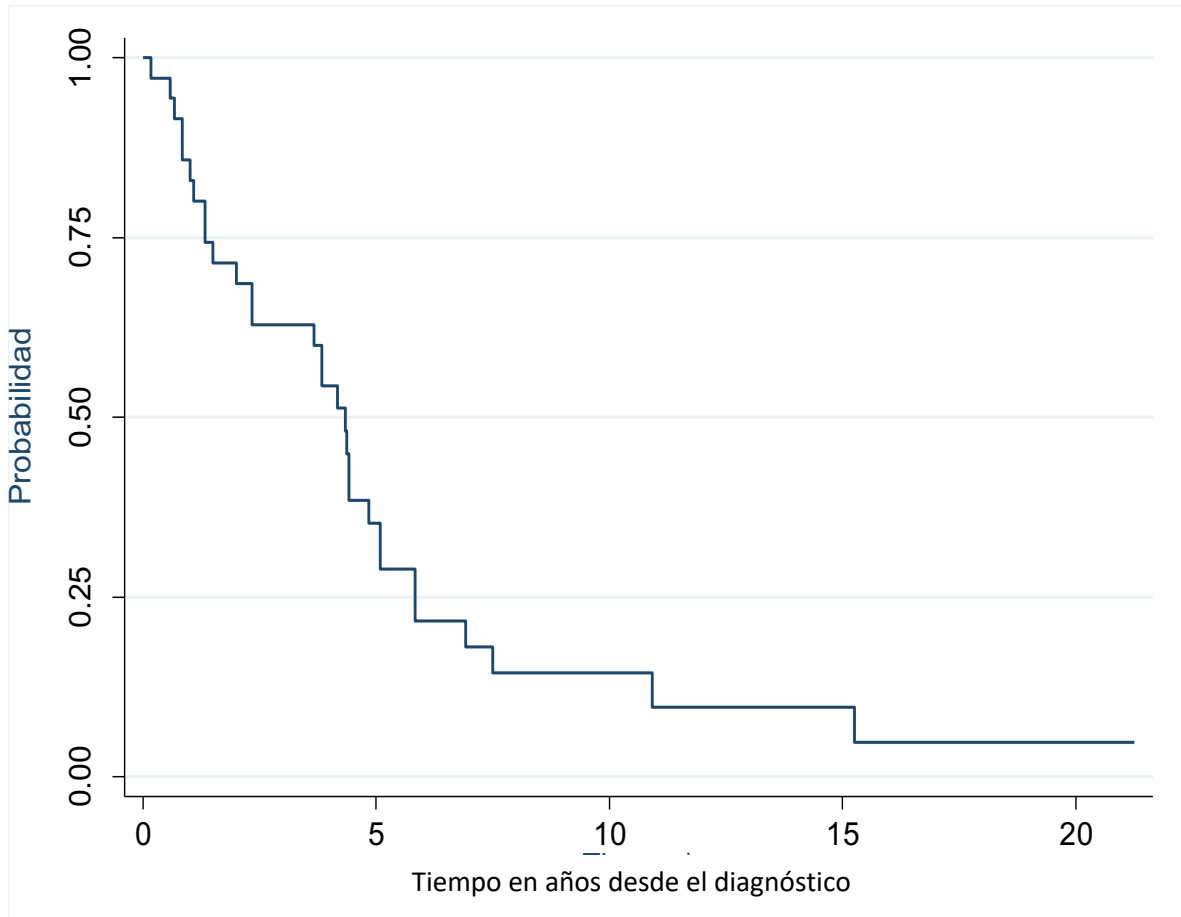


Figura 3: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para el aseo personal en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

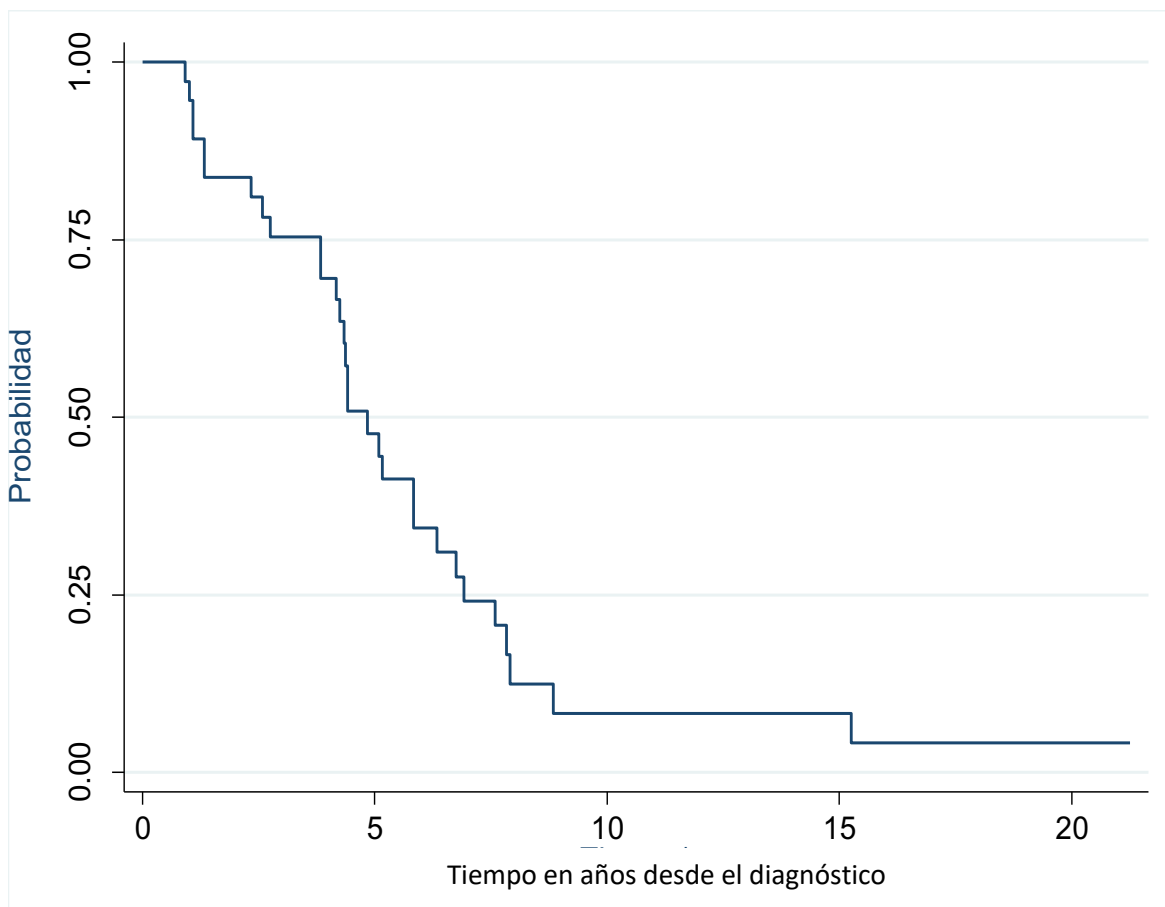


Figura 4: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para uso del servicio sanitario en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

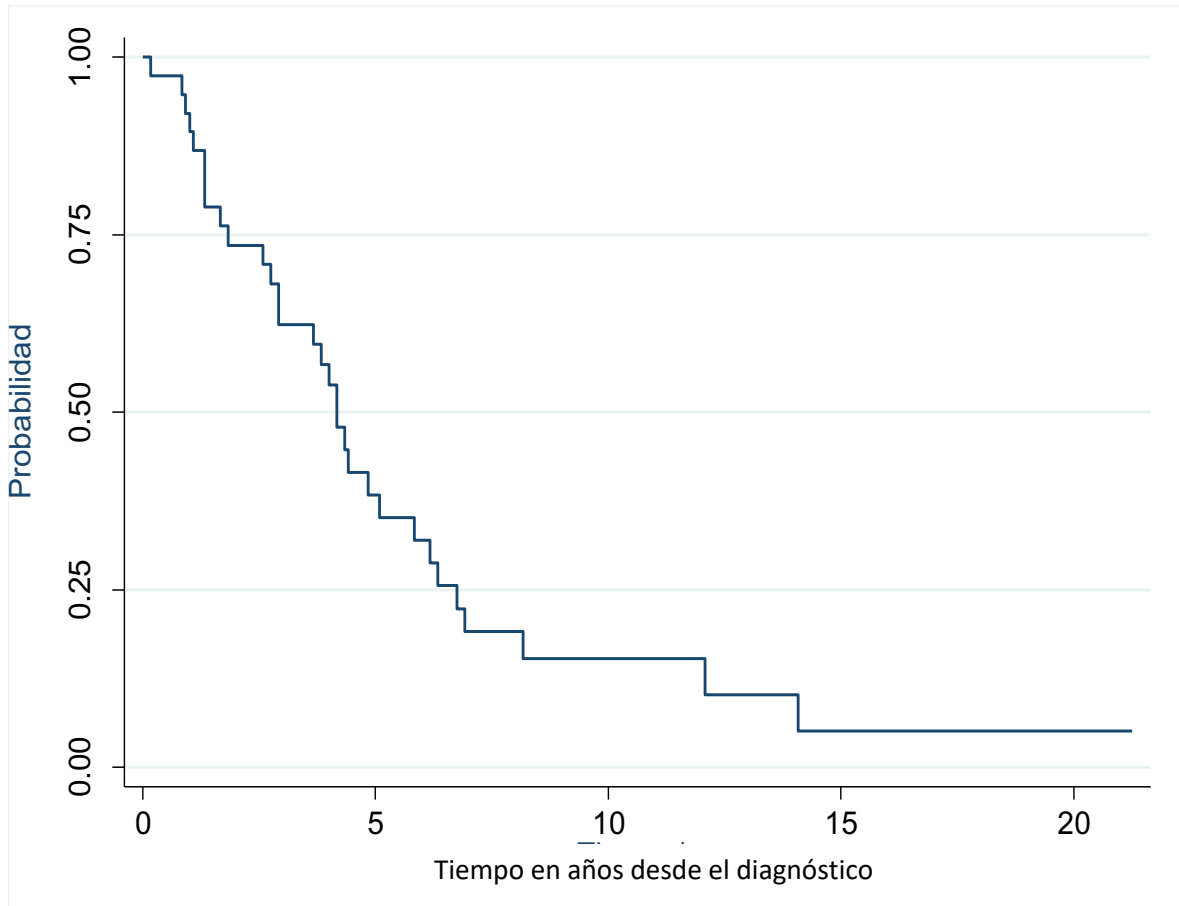


Figura 5: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de apoyo para alimentarse en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

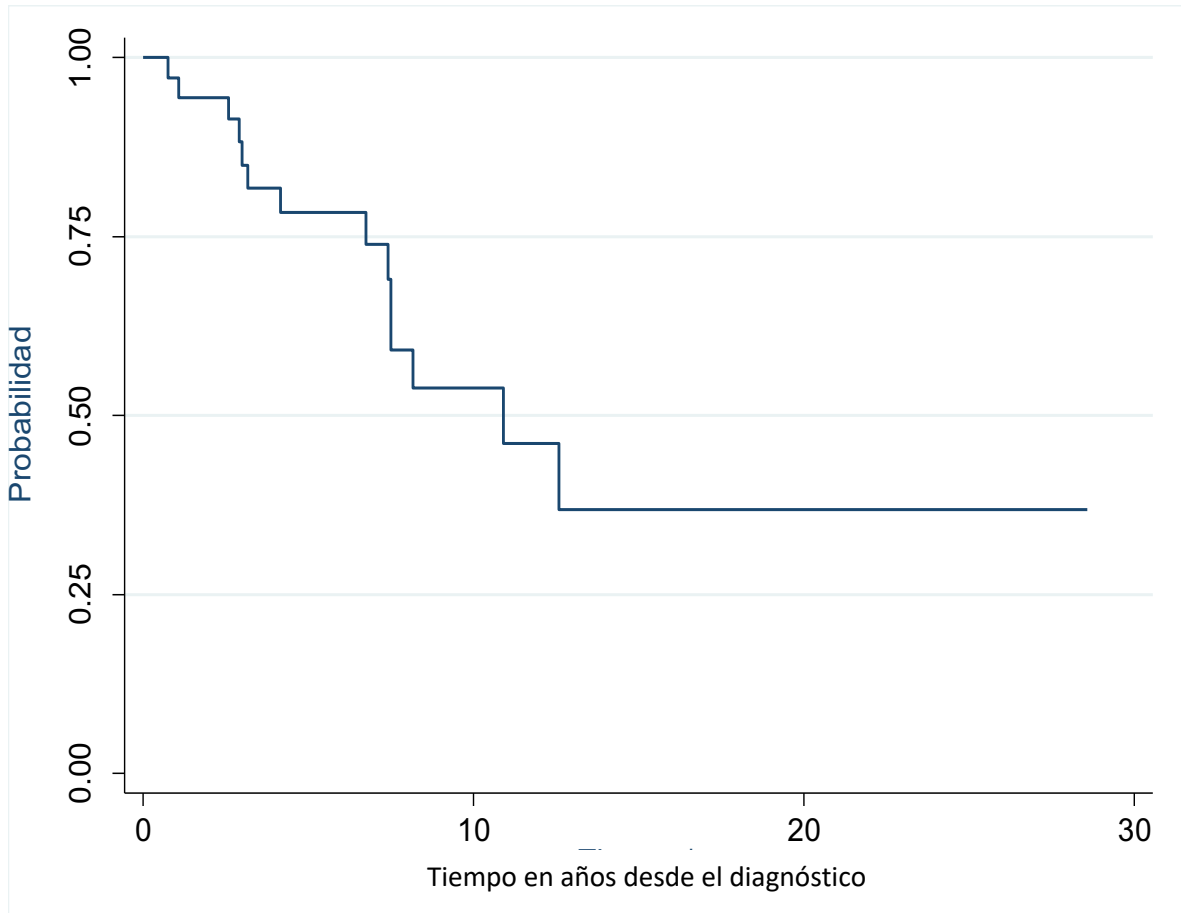


Figura 6: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de trastornos alimentarios en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

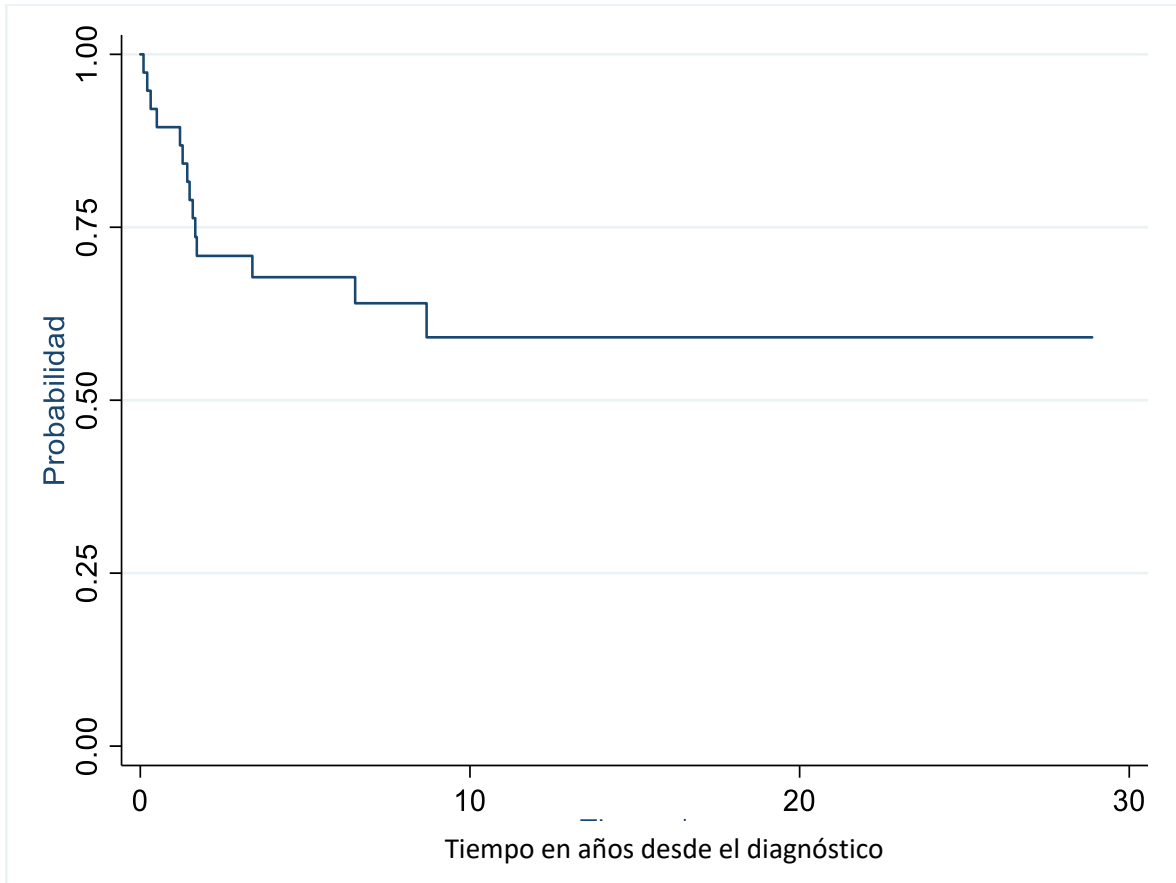


Figura 7: Estimación de Kaplan Meier para sobrevida libre de uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con Ataxia Telangiectasia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”, del 01 de setiembre del 2000 al 01 de setiembre del 2019.

## **ANEXOS**



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL  
Comité Ético Científico  
Hospital Nacional de Niños  
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517



Recibe: G. Ivankovich  
05/06/2019

17 de junio del 2019  
CEC-HNN-345-2019

## FORMULARIO COM-I AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN

CERTIFICADO # CEC-HNN-032-2018

Tipo de solicitud:	Aprobación de protocolo por primer vez
Número de sesión:	CEC-HNN-022-2019
Fecha sesión:	07 de junio del 2019.
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dr. Fred Cavallo Aita, Dr. Sixto Bogantes, Licda. Marlyn Soto, Dra. Nancy Córdoba.
Título de la investigación:	<b>"Estudio prospectivo a 5 años del compromiso motor y funcional de los pacientes con Ataxia Telangiectasia En El Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Versión 2.0</b>
Número protocolo CCSS:	CEC-HNN-032-2018
Nombre del investigador principal:	Dra. Gabriela Ivankovich Escoto
Nombre de los sub-investigadores:	Dr. Oscar Porras Madrigal, Dr. Jose Alfredo Tencio Araya
Nombre del patrocinador:	NO APLICA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del CRO (si aplica):	NO APLICA
Nombre del coordinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	NO APLICA
Nombre de centro(s) asistencial(es) donde se realizará la investigación:	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencial(es):	65 participantes
Duración de la investigación (en meses):	84 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 2.0 / 07 de junio del 2019
Versión del consentimiento informado para casos y controles revisado (si aplica):	SI APLICA, Versión 2.0 / 07 de junio del 2019
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	SI APLICA, Versión 2.0 / 07 de junio del 2019
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	NO APLICA
Resolución del comité	Resolución del comité: <b>APROBADO, esta recomendación es válida hasta JUNIO 2020.</b>



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
Comité Ético Científico  
Hospital Nacional de Niños  
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

El comité procede al análisis del estudio y emite los siguientes criterios: de forma unánime por los miembros del CEC-HNN, acuerdan **aprobar** el presente estudio y se le otorga el número de protocolo **CEC-HNN-032-2018**.

Se le adjuntan las copias firmadas, selladas y fechadas de la versión 2.0 del 07 de junio del 2019 del protocolo completo, además de la hoja de recolección de datos aprobada y consentimientos informados y asentimiento informado. Usted deberá sacar copias de la hoja de recolección de datos para ser utilizadas en la recolección de datos respectiva.

**Dr. Sixto Bogantes Ledezma**  
**Presidente a.i**  
**CEC-HNN**

GIE/GET

 Dra. Lydiana Ávila de Benedictis, Jefe Departamento de Medicina.  
Sub-área de Bioética, CENDEISSS.  
Archivo



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
Comité Ético Científico  
Hospital Nacional de Niños  
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

**FORMULARIO COM-II**  
**AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

18 de junio del 2019  
DG-HNN-1286-19

Doctora  
Gabriela Ivankovich Escoto  
**Investigador Principal**

Asunto: **“ESTUDIO PROSPECTIVO A 5 AÑOS DEL COMPROMISO MOTOR Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON ATAXIA TELANGIECTASIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SÁENZ HERRERA”. Versión 2.0**

Estimada Dra. Ivankovich:

De conformidad con lo establecido en la Ley N° 9234 Ley Reguladora de Investigación Biomédica, el Reglamento N° 39061-S, y sus reformas mediante el Decreto No. 39533-S de fecha 04 de marzo de 2016 y la “Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social”, en lo que se encuentra vigente, el Comité Ético Científico Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", ha revisado su propuesta de investigación y considera que ésta cumple con los requisitos éticos y científicos, por tanto, no posee impedimento alguno para iniciarse. Esta Dirección General procede a autorizar los procedimientos aprobados por el Comité Ético Científico para el desarrollo de la misma, incluyendo la revisión de los expedientes clínicos (si aplica); tomando en consideración su compromiso como investigador de preservar la confidencialidad de los datos.

Número de protocolo asignado: **CEC-HNN-032-2018**

Número de la sesión en que se aprobó este estudio: **CEC-HNN-022-2019**

Nombre de los otros subinvestigadores (si hubiera): **Dr. Oscar Porras Madrigal, Dr. Jose Alfredo Tencio.**

Nombre del centro(s) y el(los) servicio(s) donde se realizará la investigación: **Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"**

Esta recomendación es válida hasta: **06/2020.**

Nombre de los miembros del CEC que participaron en el análisis de este estudio: **Dr. Fred Cavallo Aita, Dr. Sixto Bogantes, Licda. Marlyn Soto y Dra. Nancy Córdoba.**

A la vez, le recuerdo obligatoriedad de enviar un informe trimestral mientras se desarrolle la investigación, en el **Formulario INF-I Presentación de Informes**. Este informe debe ser presentado al CEC el primer viernes de los meses enero, abril, julio y octubre, independientemente de la fecha de inicio del estudio y constituye un factor condicionante para la continuación del mismo. Asimismo, al concluir la investigación debe adjuntar un informe final en el **Formulario RES-II**



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
Comité Ético Científico  
Hospital Nacional de Niños  
Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

**Presentación de Resultados de Investigación Biomédica Observacional.** Estos formularios están disponibles en [www.cendeiiss.sa.cr](http://www.cendeiiss.sa.cr), vínculo Bioética.

Atentamente,

OLGA ELENA  
ARGUEDAS  
ARGUEDAS (FIRMA)

Firmado digitalmente por  
OLGA ELENA ARGUEDAS  
ARGUEDAS (FIRMA)  
Fecha: 2019.06.19 12:05:32  
-06'00'

**Dra. Olga Arguedas Arguedas**  
**Directora General**

OAA/GET.



Dr. Fred Cavallo Aita, Presidente a.i Comité Ético Científico  
Sub-área de Bioética, CENDEISS.  
Archivo

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS INICIAL (BASAL SE OBTIENE DEL EXPEDIENTE)  
Estudio: "ESTUDIO PROSPECTIVO A 5 AÑOS DEL COMPROMISO MOTOR Y FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON ATAXIA  
TELANGIECTASIA EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS "DR. CARLOS SÁENZ HERRERA"  
Investigadores: Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, Dr. Oscar Porras Madrigal, Dr. José Alfredo Tencio



Criterios de Inclusión

- Diagnóstico Ataxia telangiectasia basado:
  - Criterios de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias Primarias (ESID)
  - Confirmado por un inmunólogo clínico del SIRP según conste en el expediente clínico.
- Seguimiento en la consulta de Inmunología y Reumatología Pediátrica
- Firma de consentimiento informado y asentimiento

Criterios de Exclusión

- Menos del 70% de los datos en el expediente

SE PUEDE INCLUIR PACIENTE EN ESTUDIO: SI \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

CÓDIGO DEL CASO \_\_\_\_\_

**DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL PACIENTE**

a. Sexo 1M 2F                      b. Fecha Nacimiento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      c. Edad \_\_\_ años \_\_\_ meses  
d. Residencia: d1. Provincia \_\_\_\_\_ d2. Cantón \_\_\_\_\_ d3. Distrito \_\_\_\_\_

**DATOS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO**

- a. Primer problema que notaron los padres: \_\_\_\_\_
- b. Edad de inicio de ese problema \_\_\_\_\_
- c. Tuvo alguna infección seria previo al diagnóstico 1sí o 2no, cuál? \_\_\_\_\_
- d. Tuvo hospitalizaciones previas al diagnóstico 1sí o 2no, cuántas? \_\_\_\_\_

**DATOS ALREDEDOR DEL DIAGNÓSTICO**

a. Fecha aproximada de inicio de síntomas \_\_\_\_\_, sintoma inicial \_\_\_\_\_  
b. Fecha diagnóstico: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_                      c. Lugar diagnóstico: b1. HNN b2. Otro, cuál \_\_\_\_\_  
d. Presentación inicial (anotar lo más relevante) \_\_\_\_\_  
e. Forma en que se estableció el diagnóstico: \_\_\_\_\_

**DATOS DE LOS PADRES**

a. Edad madre \_\_\_\_\_ (años)                      b. Escolaridad de la madre \_\_\_\_\_ (último año finalizado)  
c. Edad padre \_\_\_\_\_ (años)                      c. Escolaridad de la padre \_\_\_\_\_ (último año finalizado)

**DATOS ESCOLARIDAD DEL PACIENTE**

- a. Edad de inicio escolarización \_\_\_\_\_ (años)
- b. Tipo de clase: ( ) Normal ( )Especial \_\_\_\_\_
- c. Escolaridad actual \_\_\_\_\_

Se debe llenar además el Excell correspondiente a este paciente para su valoración inicial ✓

PERSONA QUE RECOLECTA LOS DATOS \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

## Hoja de Recoleccion de Datos

CLAVE DE LAS VARIABLES

FECHAS DD-MM-AAAA

CALCULO DE EDAD USAR COMO FECHA 01-09-2019

**CASO** NUMERO SECUENCIAL 1, 2, 3,...

**FNAC** FECHA DE NACIMIENTO

**FDX** FECHA DE DIAGNOSTICO

**FMINUSV** FECHA EN QUE SE REGISTRA LA MINUSVALIA

**SEXO** F M

**SILLA DE RUEDAS** SI USA SILLA DE RUEDAS A PARTIR DE CUANDO

**CAMINA SOLA** CAMINA SIN AYUDA

**CAMINA AYUDA** CUALQUIER AYUDA PARA CAMINAR

**USA O2** SI USA OXIGENO INTERMITENTE, NOCHE O TODO EL DIA, A PARTIR DE CUANDO

**BAÑO SOLO** SI TODA LA ACTIVIDAD DE ASEO LA REALIZA SOLO

**BAÑO AYUDA** SI REQUIERE AYUDA PARA LAS ACTIVIDADES DE ASEO

**SERV SAN SOLO** SI EL ORINAR O DEFECAR LO HACE SOLO

**SERV SAN AYUDA** SI REQUIERE CUALQUIER TIPO DE AYUDA AL ORINAR O DEFECAR

**ALIM SOLO** SI LA ALIMENTACION LA HACE SOLO COMER, TOMAR LIQUIDOS

**ALIM AYUDA** SI REQUIERE CUALQUIER AYUDA PARA ALIMENTARSE

**ALIM TRAST** SI TIENE PROBLEMAS DE REFLUJO GE O TRASTORNOS DE LA DEGLUCION, SI AMERITA CAMBIOS DE TEXTURA EN ALIMENTOS

**ESC AULA C** ESCUELA ASISTE A UN AULA CORRIENTE

**ESC AULA D** ESCUELA ASISTE A UN AULA DIFERENCIADA

**ESC AULA AC** ESCUELA CON ADECUACION CURRICULAR

**ESC NO ASISTE** NO ASISTE A LA ESCUELA

**ESC GRADO** NIVEL EN EL CUAL ESTA EN SU ESCUELA

**USA IG IV** USA INMUNOGLOBULINA IV

## BIBLIOGRAFÍA

1. Van Os N, Haaxma C, Van de Flier M, Merkus P, Van Deuren M, De Groot I, et al. Ataxia-telangiectasia: recommendations for multidisciplinary treatment. *Developmental Med Child Neurol*. 2017;1–10.
2. Rothblum-oviatt C, Wright J, Lefton-greif MA, Mcgrath-morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(159):1–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*; 2017:1–15.
4. Sullivan K, Stiehm R. *Stiehm's Immune Deficiencies*. 1.<sup>a</sup> ed. New York: Elsevier; 2015.
5. Uhrhammer N, Lange E, Porras O, Naeim A, Chen X, Sheikhavandi S, et al. Sublocalization of an Ataxia-Telangiectasia Gene Distal to DI I S384 by Ancestral Haplotyping in Costa Rican Families. *Am J Hum Genet*. 1995;S7:103–11.
6. Telatar M, Teraoka S, Wang Z, Chun HH, Liang T, Castellvi-bel S, et al. Ataxia-Telangiectasia: Identification and Detection of Founder-Effect Mutations in the ATM Gene in Ethnic Populations. *Am J Hum Genet*. 1998;86–97.
7. Lefton-greif MA, Crawford TO, Winkelstein JA, Loughlin GM, Koerner CB, Zahurak M, et al. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. *J Pediatr*. 2000;136(2):225–31.
8. Lefton-greif MA, Crawford TO, Perlman AL, He X, Lederman HM. Assessment of impaired coordination between respiration and deglutition in children and young adults with ataxia telangiectasia. *Developmental Med Child Neurol*. 2016;58(10):1–7.
9. Micol R, Slama B, Suarez F, Hall J. Morbidity and mortality from ataxia-telangiectasia are associated with ATM genotype. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*. 2011;(Jun):1–9.
10. van Os NJH Van, Jansen AFM, Deuren M Van, Haraldsson A, Driel NTM Van, Etzioni A, et al. Ataxia-telangiectasia: Immunodeficiency and survival. *Clin Immunol*. 2017;178:45–55.
11. Matus D. *Epidemiología de Ataxia -Telangiectasia en pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños "Dr Carlos Saenz Herrera" del 1 de enero de 1999 al 31 de julio de 2009* [Doctora]. Universidad de Costa Rica; 2011.

12. Moin M, Aghamohammadi A, Kouhi A, Tavassoli S, Rezaei N, Ghaffari S-R, et al. Ataxia-Telangiectasia in Iran: Clinical and Laboratory Features of 104 Patients. *Pediatric Neurology*. 2007 Jul;37(1):21–8.
13. Jackson TJ, Chow G, Suri M, Byrd P, Taylor MR, Whitehouse WP. Longitudinal analysis of the neurological features of ataxia-telangiectasia. *Dev Med Child Neurol*. 2016 Feb 19;58(7):690–7.
14. Shenhod E, Benzeev B, Sarouk I, Heimer G, Nissenkorn A. Functional parameter measurements in children with ataxia telangiectasia. *Dev Med Child Neurol*. 2019 Aug; 30 1-8.
15. Vilozni D, Lavie M, Sarouk I, Bar-Aluma B-E, Dagan A, Ashkenazi M, et al. FVC deterioration, airway obstruction determination, and life span in Ataxia telangiectasia. *Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd; 2015 Jul 1;109(7):890–6.
16. Rondon-Melo S, de Almeida IJ, Andrade CRF de, Sassi FC, Molini-Avejonas DR. Ataxia Telangiectasia in Siblings: Oral Motor and Swallowing Characterization. *Am J Case Rep*. 2017 Jul 12;18:783–9.
17. Lefton-Greif MA, Crawford TO, of JWTJ, 2000. Oropharyngeal dysphagia and aspiration in patients with ataxia-telangiectasia. Elsevier. 2000 Feb;136(2):225–31.
18. Ross LJ, Capra S, Baguley B, Sinclair K, Munro K, Lewindon P, et al. Nutritional status of patients with ataxia-telangiectasia: A case for early and ongoing nutrition support and intervention. *J Paediatr Child Health*. 2015 Feb 6;51(8):802–7.
19. Berkun Y, Vilozni D, Levi Y, Borik S, Waldman D, Somech R, et al. Reversible airway obstruction in children with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pulmonol*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010;33.
20. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Beach NP. Update on the use of immunoglobulin in human disease : A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1–46.