



## ÍNDICE:

Resumen.....	1
Palabras clave.....	1
1. Introducción.....	2
2. Objetivos.....	6
3. Material y métodos.....	7
4. Resultados y Discusión:	
4.1. Enfermedad Granulomatosa Crónica.....	8
4.2. Posibilidades de tratamiento.....	10
4.3. Ventajas e inconvenientes de Terapia Génica, Trasplante de Médula Ósea e Interferón-gamma.....	14
4.4. Cuidados de enfermería en el trasplante de médula ósea y en la mejora de la calidad de vida del paciente y familia.....	16
5. Conclusiones.....	23
6. Bibliografía.....	24



## **RESUMEN:**

**Introducción:** La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una enfermedad de carácter genético cuyo diagnóstico tiene lugar en la edad infantil y sus síntomas principales son infecciones severas y recurrentes junto con inflamación que afectan a órganos importantes. Aunque tiene una prevalencia de 1 caso por cada 200.000-250.000 nacidos vivos, es una enfermedad crónica y altamente mortal. La supervivencia global ha aumentado en los últimos años gracias a los avances en la investigación y en la mejora de los tratamientos. El objetivo de este trabajo es analizar los procesos de enfermería a realizar durante el abordaje terapéutico del paciente mejorando su calidad de vida y la de su familia.

**Material y métodos:** Para realizar esta revisión bibliográfica se ha realizado la búsqueda en las bases de datos Pubmed y Scielo. La estrategia de búsqueda se ha llevado a cabo combinando descriptores junto con marcadores booleanos que, teniendo en cuenta los criterios de inclusión/exclusión utilizados, se han obtenido 700 artículos, de los cuales han sido analizados 35 de ellos.

**Resultados:** En los resultados obtenidos se observa que el abordaje terapéutico con Trasplante de Médula Ósea disminuye la mortalidad hasta un 10%. El tratamiento con Interferón-gamma se ha observado que reduce la gravedad y la recurrencia de las infecciones. La Terapia Génica tiene efectos positivos en los pacientes, ya que mejora el estado de inmunosupresión. Hay evidencia de que los cuidados enfermeros participan en la recuperación del paciente y contribuyen en la mejora de la calidad de vida del paciente y de su familia.

**Conclusión:** Debido a que es una enfermedad crónica, los cuidados de enfermería son fundamentales para el mejor estado del paciente. Estos cuidados consisten en la disminución de la ansiedad y angustia, dando apoyo emocional tanto al paciente como a su cuidador.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad Granulomatosa Crónica (ECG), Terapia Génica, Trasplante Médula Ósea, Calidad de vida.



## 1. INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una enfermedad de carácter genético cuyo diagnóstico tiene lugar en la edad infantil y cuya gravedad es tal, que produce la muerte del paciente a edades muy tempranas. Considerando el rango de edad a la que fallecen estos pacientes, se ha conseguido en los últimos 40 años, una mejor supervivencia en todo el mundo: en 1970, la mayoría de las muertes ocurrieron en edades inferiores a los 10 años y, en 1980, el 50% de los pacientes fallecían a los 10 años de edad. Hoy en día, como demuestran los estudios más recientes, la mayoría de los pacientes consigue alcanzar la edad adulta<sup>1</sup>.

La supervivencia global en la Enfermedad Granulomatosa Crónica ha cambiado considerablemente en las últimas dos décadas y, ahora mismo, alrededor del 90% de los casos consiguen llegar a la edad adulta. Este cambio es debido a un mejor reconocimiento y concienciación, a nivel internacional, de esta enfermedad<sup>2</sup>.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica fue descrita como una inmunodeficiencia primaria en la cual existe un trastorno en las células fagocíticas. Estas células pierden su capacidad para acabar con bacterias y hongos provocando, además, una inflamación excesiva con formación de granulomas en los tejidos<sup>3</sup>.

La Enfermedad Granulomatosa Crónica se describió por primera vez en los años 50 como "Enfermedad granulomatosa fatal de la infancia". Después, en los años 60, diversos estudios asociaron esta enfermedad con un deterioro en la actividad neutrófila bactericida. Se demostró un incremento en el consumo de oxígeno y en la formación de peróxido de hidrógeno. Este rápido consumo de oxígeno fue inicialmente asociado con el incremento de la respiración mitocondrial, pero más tarde se asoció con el complejo NADPH oxidasa. Como consecuencia, la Enfermedad Granulomatosa Crónica fue identificada como un deterioro de la activación del complejo NADPH oxidasa<sup>4</sup>.

El tratamiento actual se basa en el control de los procesos infecciosos y la profilaxis antimicrobiana<sup>5</sup>.

La administración de interferón-gamma humano recombinante está indicada como tratamiento profiláctico e inmunomodulador, y con él se ha observado una disminución de la recurrencia y gravedad de las infecciones. El mecanismo de acción no está



esclarecido totalmente pero se sabe que se basa en la estimulación del sistema NADPH oxidasa, principalmente porque induce una mayor expresión de gp91-phox, esto implica su mayor eficacia en las formas ligadas al cromosoma X<sup>5</sup>.

Otra de las propuestas sería el trasplante de médula ósea, pero hasta el momento no existe acuerdo sobre este enfoque curativo, ya que presenta limitaciones importantes como la dificultad de encontrar donante histocompatible, la alta probabilidad de desarrollar enfermedad injerto contra hospedero y la susceptibilidad a microorganismos oportunistas dada la inmunosupresión generada por las condiciones mielobláticas previas al trasplante<sup>5</sup>.

Otra opción curativa para esta enfermedad sería la terapia génica, que consiste en la incorporación de trasgenes a células mieloides. Esta opción de tratamiento se ha llevado a cabo en estudios con animales y ha dado mejor resultado que con células progenitoras hematopoyéticas humanas. Se espera que con nuevas técnicas se pueda mejorar este tipo de terapia<sup>5</sup>.

De acuerdo con los estudios de cohortes realizados en Estados Unidos y en Europa, la prevalencia de esta enfermedad es de 1 caso por cada 200.000-250.000 nacidos vivos, aunque la incidencia real podría ser más alta si incluimos en los cálculos la experiencia clínica. Por otro lado, el contexto geográfico y sociocultural, que influye en la frecuencia de matrimonios consanguíneos, cambia el balance entre la forma recesiva ligada al cromosoma X (XR-EGC) y la forma autosómica recesiva de la enfermedad (AR-EGC) y, además, determina la distribución de ambos tipos de herencia en diferentes países<sup>1</sup>.

Uno de los problemas que acarrea esta enfermedad son las infecciones, las cuales, si no se pone remedio, continúan apareciendo a lo largo de la vida del paciente siendo invasivas y muy severas. Aunque las infecciones continuas son la causa de muerte en la mayoría de los casos, la edad a la cual fallecían los pacientes junto con el número de pacientes que sobreviven a la enfermedad, se ha incrementado bastante<sup>1</sup>.

Aunque los patógenos causantes de las infecciones son, en la mayoría de los casos, los mismos, son las infecciones fúngicas las que determinan la incidencia de la enfermedad y la mortalidad; siendo la recurrencia de las infecciones bacterianas las que contribuyen



a la aparición de enfermedades crónicas que afectan a órganos importantes como hígado, pulmón y riñón<sup>1</sup>.

Aunque las terapias fúngicas y la profilaxis más generalizada han contribuido probablemente al incremento en la supervivencia de este tipo de pacientes en la última década, la probabilidad de padecer una infección invasiva sigue siendo alta. Por lo tanto, determinar el agente causal es esencial para conseguir un manejo efectivo de la enfermedad<sup>1</sup>.

La magnitud de este problema reside en que, tanto las infecciones recurrentes en órganos importantes del cuerpo humano como las enfermedades crónicas que se producen, conlleva con el tiempo la muerte del paciente. Otro dato importante es que los pacientes que padecen la enfermedad son, en su mayoría niños, que pueden fallecer si no se implanta un tratamiento.

Las dificultades económicas relacionadas con los elevados precios, el incremento de los copagos y los seguros, pueden disminuir el cumplimiento y el éxito del tratamiento por parte del paciente; especialmente, si eligen limitar sus cuidados médicos a causa de las preocupaciones sobre los costes del tratamiento. Teniendo mejor información sobre los costes y los resultados puede ayudar a los pacientes y a sus cuidadores a crear un plan financiero, por lo que se evitarán comportamientos nocivos relacionados con su salud<sup>6</sup>.

En cuanto a los costes que supone el tratamiento de la Enfermedad Granulomatosa Crónica, vamos a destacar dos principales: el trasplante de médula ósea y la terapia génica.

El trasplante de médula ósea está en la lista de los diez procedimientos que suponen mayor coste a los hospitales<sup>7</sup>. Entre el año 2004 y 2007, el trasplante de medula ósea ha incrementado un 85% los costes de los hospitales. Además de que el coste de este tratamiento, va a adquirir un incremento considerablemente importante debido a su extensa aplicación. Se conoce que, aunque hay diferencias en cuanto a los diferentes métodos de trasplante, el trasplante de médula ósea autólogo es generalmente menos costoso que el alogénico. Las evaluaciones económicas de este tratamiento son difíciles de comparar entre países ya que existen diferencias en los sistemas de salud, las edades de los pacientes a los que se les realiza trasplante y las pólizas económicas.



Los factores asociados a los altos costes del trasplante de médula ósea son las características del paciente, la experiencia del centro en el que se realiza el trasplante, el tipo de injerto, la duración de la hospitalización y las complicaciones derivadas del trasplante (si las hubiera)<sup>6</sup>.

Según estudios estadounidenses, se puede decir que, en general, los tratamientos que suponen un coste inferior a 50.000 dólares por año de vida ajustado por calidad para alternativas disponibles, son consideradas una buena relación calidad-precio<sup>6</sup>.

En cuanto a los costes de la terapia génica, debemos saber que es un tratamiento que, hoy en día, está en proceso de investigación y ensayos clínicos, por lo que los costes que supondría esta terapia para el tratamiento de la Enfermedad Granulomatosa Crónica y otras enfermedades se sabrán más detalladamente en el futuro.

Podemos concluir que, resultados exitosos publicados en los últimos años, han demostrado que la Terapia Génica es una alternativa viable para el tratamiento de enfermedades como la Enfermedad Granulomatosa Crónica, la Enfermedad del Parkinson, entre otras<sup>8</sup>. Dado que esta vía de tratamiento promete ser una alternativa importante para el tratamiento de enfermedades hasta hoy incurables, como es el caso de la Enfermedad Granulomatosa Crónica, justificaría la importancia de que todo personal sanitario conozca la enfermedad y esta nueva modalidad terapéutica, para poder mejorar así en el desarrollo de su práctica clínica.



## 2. OBJETIVOS:

### Objetivo general:

- Analizar los procesos de enfermería en el abordaje terapéutico del paciente diagnosticado de Enfermedad Granulomatosa Crónica.

### Objetivos específicos:

- Describir la Enfermedad Granulomatosa Crónica.
- Mostrar las distintas posibilidades de tratamiento de la enfermedad existentes actualmente.
- Analizar las ventajas y los inconvenientes de las diferentes terapias destinadas al tratamiento de la Enfermedad Granulomatosa Crónica.
- Identificar los cuidados de enfermería necesarios para la mejora de la calidad de vida de los pacientes y su familia.



### 3. MATERIAL Y MÉTODOS:

En este trabajo se ha realizado una revisión de la literatura sobre la Enfermedad Granulomatosa Crónica, su tratamiento y los cuidados de enfermería de estos pacientes.

La búsqueda sistemática se ha realizado en las siguientes bases de datos: Pubmed y Scielo. La estrategia de búsqueda empleada para la búsqueda de los artículos ha sido la misma para ambas bases de datos, es decir, utilizar y combinar los descriptores, indicados en la Tabla 1, junto con marcadores booleanos.

Tabla 1. Descriptores utilizados en la búsqueda bibliográfica.

PALABRA	DESCRIPTOR ESPAÑOL	DESCRIPTOR INGLÉS
Cuidados de Enfermería	Cuidados Enfermería	Nursing care
Enfermedad Granulomatosa Crónica	Granulomatosa	Granulomaotus Disease Chronic
Calidad de Vida	Calidad de Vida	Quality of Life
Terapia Génica	Terapia Génica	Gene Therapy
Tratamiento	Tratamiento	Treatment
Avances científicos	Futuras investigaciones	Future research
Diagnóstico	Diagnóstico	Diagnosis

Los criterios de inclusión y exclusión empleados son los siguientes:

- Criterios de inclusión: Se han incluido aquellos artículos obtenidos de revistas indexadas cuya fecha de publicación se encuentre entre 2007-2017 y artículos escritos en español y en inglés. Se han incluido revisiones bibliográficas, ensayos clínicos, artículos de texto completo y artículos cuyo tema sea exclusivo de la especie humana.
- Criterios de exclusión: Se han excluido aquellos artículos que no cumplan los criterios de inclusión y aquellos artículos cuyo título y/o resumen o “Abstract” no se adaptan al tema elegido.

Una vez aplicados los criterios descritos, se han obtenido 700 artículos que, tras la lectura del título, palabras clave y resumen, se han seleccionado 35 de ellos.



#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

##### 4.1 Enfermedad Granulomatosa Crónica

La Enfermedad Granulomatosa Crónica es una rara inmunodeficiencia primaria causada por defectos en los códigos genéticos de algún componente de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa)<sup>2</sup>.

El sistema NADPH oxidasa es un complejo enzimático multiproteico de cinco subunidades llamadas gp91-phox, p47-phox, p67-phox, p22-phox y p40-phox, que están distribuidas por el citoplasma, las membranas citoplasmáticas y las vesículas fagocíticas.<sup>5</sup> De acuerdo con lo observado en el artículo de Chiriaco et al.,<sup>2</sup>, si el gen defectuoso afecta a la proteína gp91-phox hablaríamos de la forma recesiva ligada al cromosoma X, pero si el gen defectuoso afecta a cualquier otra subunidad del complejo, hablaríamos de la forma autosómica recesiva.

Marciano et al.,<sup>1</sup>, en su artículo, indica que estudios europeos, estadounidenses y japoneses muestran que XR-EGC es la forma más común de presentación de esta enfermedad (60% de los casos) comparado con AR-EGC (40% de los casos). Al contrario ocurre con los estudios de cohortes realizados en Irán y Turquía que demuestran que la forma AR-EGC predomina sobre la XR-EGC debido a la alta frecuencia de matrimonios consanguíneos.

A través de estudios realizados anteriormente, como se indica en el artículo de Rincón et al.,<sup>5</sup>, se sabe que la función del sistema NADPH oxidasa es la formación de especies reactivas de oxígeno encargadas de destruir los gérmenes fagocitados durante el proceso de estallido respiratorio de las células fagocíticas. Se conoce también que, la activación del sistema NADPH oxidasa se caracteriza por un aumento en el consumo de oxígeno molecular y tiene como objetivo la liberación del radical anión superóxido dentro de la vacuola fagocítica o al medio extracelular, produciéndose así el estallido respiratorio. Esta activación está producida por señales de patógenos o citoquinas.

De acuerdo con ambos autores<sup>1, 5</sup> actualmente se sabe que la producción de especies oxidantes microbicidas constituye la primera vía de defensa contra microorganismos infecciosos, por lo que, el fallo de este mecanismo provocará que los fagocitos sean incapaces de eliminar los microorganismos fagocitados, produciendo muchas



infecciones bacterianas y fúngicas que afectan a órganos importantes. Además, las infecciones no son controladas por los neutrófilos, por lo que se formarán granulomas en los tejidos. Una de las complicaciones más frecuentes es la inflamación excesiva en diferentes partes del organismo.

Song et al.,<sup>9</sup>, en su estudio, concluye que los agentes patógenos más comunes suelen ser *Enterobacterias*, *Staphylococcus aureus*, *Nocardia*, *Aspergillus*, *Candida* y *micobacterias*, aunque Rincón et al.,<sup>5</sup> expone en su artículo que, dentro de todos los posibles agentes patógenos causantes, los de mayor importancia son *Staphylococcus aureus* y *Aspergillus*.

Cabe añadir que, según el estudio de Suárez et al.,<sup>10</sup>, se ha observado como efecto secundario a estas infecciones tan recurrentes, un retraso en el crecimiento pondo-estructural, siendo la primera manifestación clínica de la enfermedad y la más frecuente. A causa de ello, estos niños tienen tendencia a ser menores en talla para su edad.

Suárez et al.,<sup>10</sup>, expone en su estudio también las infecciones más comunes en este tipo de enfermos. Suelen ser: neumonía y abscesos pulmonares, infección de tejidos blandos y abscesos subcutáneos, linfadenitis, gastroenteritis, abscesos hepáticos, osteomielitis y, en menor grado, otitis media, abscesos cerebrales y artritis séptica.

En la siguiente tabla se relacionan los patógenos más comunes según diferentes autores:  
Tabla 2. Comparativa de patógenos más comunes causantes de las infecciones.

ESTUDIOS	PATÓGENOS MÁS COMUNES
Segal et al., <sup>4</sup>	Aspergillus, B.Cepacia, S.aureus, y Nocordia
Arango et al., <sup>5</sup>	S. aureus y Aspergillus
Song et al., <sup>9</sup>	Enterobacterias, S. aureus, Nocordia, Aspergillus, Candida y micobacterias
Suárez et al., <sup>10</sup>	S. aureus, B. cepacia, Serratia marcescens, Nocardia, micobacterias y especies de Aspergillus.

B. cepacia: Burkholderia cepacia

S. aureus: Staphilococcus aureus

Patógenos e infecciones más comunes de la enfermedad y su localización



De acuerdo con *PAGID (Panamerican Group for Immunodeficiencies)*, referenciado en el artículo de Rincón et al.,<sup>5</sup>, la sospecha de un caso de EGC se basa principalmente en las señales de alerta que, consisten en dos o más episodios de adenitis que requieran drenaje quirúrgico, neumonía por hongos oportunistas, abscesos hepáticos por *S. aureus* o *Aspergillus*, efectos adversos de la vacuna BCG, infección grave por *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *B. cepacia*, *Pseudomonas spp*, *Aspergillus spp*, *Candida spp* y *Nocardia spp*, y una historia familiar de infecciones repetidas.

El diagnóstico de laboratorio se fundamenta en pruebas bioquímicas que, según se indica en el artículo de Rincón et al.,<sup>5</sup>, evalúan la capacidad de los neutrófilos de producir anión superóxido. Se indica también que las más utilizadas, hoy en día, son los ensayos cualitativos como el NBT (nitroazul de tetrazolium) y las pruebas cuantitativas mediante citometría de flujo utilizando dihidrorrodamina 123. Cuando las pruebas se hacen simultáneamente al paciente y su madre (en el caso de los enfermos varones) es posible deducir el patrón hereditario de la enfermedad. Después de confirmar el diagnóstico, se procede a los estudios genéticos de los pacientes y sus familiares<sup>5</sup>. Actualmente, según el estudio realizado por Song et al.,<sup>9</sup>, se utiliza como prueba diagnóstica la dihidrorrodamina 123 más que el NBT.

#### **4.2. Posibilidades de tratamiento**

En cuanto al tratamiento de esta enfermedad, hoy en día, existen diferentes formas de llevarlo a cabo. La elección de una u otra, depende del tipo de paciente, de su situación en relación con la enfermedad y de su situación personal y familiar.

A continuación, se mostrarán las tres posibilidades de tratamiento que existen hoy en día. Una vez analizadas, se debe tener siempre presente que se elegirá la que mejor se adapte a la situación del paciente.

- Terapia Génica:

La Terapia Génica es, según lo expuesto en el artículo de Osorio.,<sup>11</sup>, una técnica que consiste en introducir un gen funcional dentro de una célula determinada de manera que se pueda corregir un defecto genético o transferirle a la célula una función adicional o diferente de la que tiene de forma natural.



Actualmente, hay dos tipos de terapia: la denominada terapia génica “ex vivo” (es la utilizada, de acuerdo con el artículo de Osorio.,<sup>11</sup>, en el tratamiento de la Enfermedad Granulomatosa Crónica) se obtienen células del paciente para ser modificadas en el laboratorio y, posteriormente, implantarlas en el organismo con el defecto genético corregido; y la terapia génica “in vivo” mediante la cual se corrige el defecto genético pero la manipulación genética se realiza en el cuerpo del individuo directamente.

Utilizando cualquiera de los dos tipos de metodología de la terapia, se pueden modificar tanto las células somáticas como las células germinales. En el primer caso, la modificación genética solo afecta al paciente que recibe los transgenes, mientras que, en el segundo caso, además, del individuo que se somete a la terapia, puede verse afectada su descendencia<sup>11</sup>.

Según lo expuesto en el artículo de Miniet & Fraguela.,<sup>12</sup>, ambos tipos de terapia, in vivo y ex vivo, usan vectores, virales o no virales, que expresan el gen o los genes de interés terapéutico. Los vectores no virales incluyen liposomas, ADN desnudo y complejos ADN-proteínas, mientras los vectores virales derivan de virus que se atenúan con el objetivo de prevenir la infección destructiva en los tejidos diana.

Ambos autores<sup>11, 12</sup> en sus respectivos artículos, exponen que el tratamiento con este tipo de terapia lleva impuestas una serie de cuestiones éticas como la eugenesia, es decir, manipular genes humanos con el fin de perfeccionar características del ser humano; que los elevados costes de la terapia génica implicarían desigualdades sociales o que, a largo plazo, se propiciaría la aparición de casos de discriminación.

En el artículo de Osorio.,<sup>11</sup>, se expone que la Terapia Génica no se considera todavía un tratamiento curativo para los pacientes con Enfermedad Granulomatosa Crónica, aunque diversos estudios, como el que aparece referenciado en el artículo de Miniet & Fraguela.,<sup>12</sup>, muestran el gran avance en la investigación de esta terapia en los últimos años y que, hay evidencia de que la Terapia Génica puede aportar beneficios a estos pacientes.

En la siguiente tabla, se comparan estudios de diferentes autores sobre la Terapia Génica:



Tabla 3. Comparativa de estudios sobre Terapia Génica.

ESTUDIOS	BENEFICIOS AL PACIENTE	CUESTIONES ÉTICAS
<b>Osorio.,<sup>11</sup></b>	No es un tratamiento curativo	Eugenesia, desigualdades sociales y discriminación
<b>Miniet &amp; Fraguera.,<sup>12</sup></b>	Aporta efectos beneficiosos al paciente	Eugenesia, desigualdades sociales y discriminación

- Trasplante de médula ósea:

Un Trasplante de Médula Ósea es un procedimiento que consiste en reemplazar las células madre defectuosas de la médula ósea de una persona.

De acuerdo con lo expuesto en el artículo de Martínez et al.,<sup>13</sup>, el objetivo principal del Trasplante de Médula Ósea y, también su principal inconveniente del cual derivan las complicaciones de este tratamiento, es la administración de altas dosis de quimioterapia o de quimioterapia asociada a algún tipo de radiación, que permiten tratar la patología de base pero que también disminuyen las células que forman la médula ósea, por lo que, se requiere la reinfusión de las células progenitoras. A pesar de los inconvenientes del procedimiento, en este estudio se ha conseguido una supervivencia del 100% de los pacientes trasplantados.

Actualmente, de acuerdo con lo observado en el estudio de Kang et al.,<sup>14</sup>, el único tratamiento curativo conocido hasta ahora para la Enfermedad Granulomatosa crónica es el Trasplante de Médula Ósea. De hecho, según Kang et al.,<sup>14</sup>, en estudios de años anteriores, se ha llegado a establecer una supervivencia del 85% de los pacientes con esta enfermedad después de haber sido trasplantados. Sin embargo, según ha referenciado Llamas et al.,<sup>15</sup> en su artículo, ahora mismo existe evidencia de una mayor eficacia para generar una remisión de la enfermedad teniendo una supervivencia del



95% en pacientes trasplantados en 2011. Aunque ambos autores coinciden<sup>14, 15</sup> en que, es un procedimiento que no está exento de riesgos.

A continuación, en la siguiente tabla, se comparan resultados obtenidos en diferentes estudios sobre el Trasplante de Médula Ósea.

Tabla 4. Comparativa de resultados obtenidos sobre el Trasplante de Médula Ósea.

ESTUDIOS	SUPERVIVENCIA	RIESGOS
Martínez et al., <sup>13</sup>	100% pos trasplante	Altas dosis de quimioterapia asociada con radiación, disminuye células de la médula ósea
Kang et al., <sup>14</sup>	85% pos trasplante	No exento de riesgos
Llamas et al., <sup>15</sup>	95% pos trasplante	No exento de riesgos

- Interferón-gamma:

Interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) es una terapia que, favorece la diferenciación de los linfocitos T y fomenta la respuesta inmune para alcanzar un fenotipo de linfocitos T protector. Por ello, de acuerdo con Delsing et al.,<sup>16</sup>, se ha visto implicado como opción de tratamiento en infecciones fúngicas invasivas.

Además, Delsing et al.,<sup>16</sup> en su artículo expone que, hay evidencia de que el Interferón-gamma recombinante posee un efecto beneficioso en los pacientes diagnosticados de Enfermedad Granulomatosa Crónica. Pero, aunque múltiples ensayos clínicos demuestran los efectos beneficiosos del Interferón-gamma recombinante, únicamente se han demostrado utilizando esta terapia como tratamiento complementario. En el artículo de Delsing et al.,<sup>16</sup> también se alude a que el efecto inmunoestimulante del interferón-gamma planteado como mecanismo de acción, no ha sido investigado todavía.



### 4.3. Ventajas e inconvenientes de la Terapia Génica, Trasplante de Médula Ósea e Interferón-gamma

Seguidamente, se van a desarrollar las ventajas y los inconvenientes de las tres posibilidades de tratamiento analizadas anteriormente (Terapia Génica, Trasplante de Médula Ósea e Interferón-gamma).

#### Ventajas:

- ✓ Debido a las mejoras en las condiciones de soporte durante el proceso de trasplante tanto en el área infecciosa como en el área metabólica, ha propiciado la disminución de la tasa de mortalidad considerablemente, siendo ahora del 10%<sup>13</sup>.
- ✓ El Trasplante de Médula Ósea disminuye los síntomas de la enfermedad a tratar y el número de ingresos hospitalarios de los pacientes enfermos<sup>15</sup>.
- ✓ La Terapia Génica se perfila como un tratamiento curativo prometedor para las enfermedades hereditarias hematopoyéticas, ya que ofrece ser un trasplante de carácter autólogo, lo que elimina las probabilidades de desarrollar EIH y mejora el estado de inmunosupresión<sup>11</sup>.
- ✓ La administración de Interferón-gamma contribuye al mantenimiento profiláctico y es útil también como terapia inmunomoduladora, pudiendo reducir la gravedad y recurrencia de las infecciones<sup>16</sup>.
- ✓ En numerosos estudios clínicos se han observado efectos beneficiosos de la terapia con Interferón-gamma recombinante combinada con terapia antifúngica para el tratamiento de las infecciones fúngicas<sup>16</sup>.
- ✓ La Terapia Génica somática presenta principios éticos más limitados que la germinal, ya que la transferencia génica no afectaría a la descendencia sino solo al propio paciente<sup>12</sup>.

#### Inconvenientes:

- ✓ El Trasplante de Médula Ósea (TAMO) implica ciertas limitaciones como: dificultad para encontrar un donante histocompatible, alta probabilidad de desarrollar la enfermedad injerto contra hospedero (EIH) e inmunosupresión generada por las condiciones mieloablativas previas al trasplante<sup>15</sup>.



- ✓ Entre las complicaciones inmediatas del TAMO relacionadas con la quimioterapia a altas dosis, son las infecciones bacterianas y, en pacientes muy inmunodeprimidos, infecciones debidas a gérmenes oportunistas<sup>13</sup>.
- ✓ En cuanto a las complicaciones tardías del TAMO encontramos formación de cataratas, hipotiroidismo e hipogonadismo con una esterilidad definitiva en prácticamente la totalidad de los hombres y la mayoría de las mujeres. Se ha asociado también una disfunción sexual en ambos géneros que pueden tener un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes<sup>13</sup>.
- ✓ Los vectores no virales, aunque se prefieren desde el punto de vista de la bioseguridad, son menos eficientes que los virales. Los vectores virales tienen el inconveniente de la seguridad de su utilización, pues se conoce que estos vectores pueden causar inflamación y toxicidad en el tejido hospedero<sup>12</sup>.
- ✓ La Terapia Génica presenta problemas metodológicos que pueden contribuir con el desarrollo de complicaciones en el paciente, ya que en los estudios experimentales en los que se administra vectores virales en animales no se observan los mismos resultados de la administración del vector de igual modo que en el ser humano. Esto es debido a que los virus que son patógenos en los humanos, por lo general, presentan perfiles de riesgos diferentes en los animales<sup>12</sup>.
- ✓ Otra desventaja de la Terapia Génica es que puede dar origen a otras complicaciones como alergias, autoinmunidad y desarrollo de cáncer<sup>11</sup>.
- ✓ La Terapia Génica está asociada a varias cuestiones éticas que pueden cuestionar su utilización<sup>11</sup>.
- ✓ El efecto inmunoestimulante del tratamiento con Interferón-gamma aún no ha sido investigado<sup>16</sup>.

A continuación, se muestra una tabla en la que se recogen las ventajas y los inconvenientes, según diferentes autores, sobre los tratamientos de la Enfermedad Granulomatosa Crónica:



Tabla 5. Análisis de ventajas e inconvenientes de los tratamientos, según diferentes autores.

ESTUDIOS	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>Osorio.,<sup>11</sup></b>	Terapia génica tratamiento curativo prometedor	Terapia génica da origen a otras complicaciones como alergias o desarrollo de cáncer
<b>Miniet &amp; Fraguela.,<sup>12</sup></b>	Transferencia génica no afecta a descendencia	Existencia de complicaciones en humanos y en animales no
<b>Martínez et al.,<sup>13</sup></b>	El TAMO ha disminuido la mortalidad al 10%	Inmunodepresión, hipogonadismo, disfunción sexual, hipotiroidismo
<b>Llamas et al.,<sup>15</sup></b>	Disminuye los síntomas de la enfermedad y el número de ingresos hospitalarios	El TAMO tiene limitaciones como alta probabilidad de desarrollar EIH e inmunosupresión
<b>Delsing et al.,<sup>16</sup></b>	Reduce gravedad de infecciones fúngicas	Efecto inmunoestimulante no investigado todavía

#### **4.4. Cuidados de Enfermería en el trasplante de médula ósea y en la mejora de la calidad de vida del paciente y familia**

Como se ha indicado en apartados anteriores, el abordaje terapéutico se puede llevar a cabo de diversas formas aunque, como se expone en el artículo de Martínez et al.,<sup>13</sup>, sólo el Trasplante de Médula Ósea estará considerado como tratamiento curativo para la Enfermedad Granulomatosa Crónica.

En su artículo, Veliz-Rojas & Saavedra.,<sup>17</sup> indica que, la gestión del cuidado de enfermería de un paciente sometido a Trasplante de Médula Ósea debe programarse según cada etapa del trasplante y desde una perspectiva holística, es decir, la enfermera



debe estar preparada para proporcionar un cuidado de salud físico, psíquico y plenamente humano, en todas las etapas y especialmente en las más críticas.

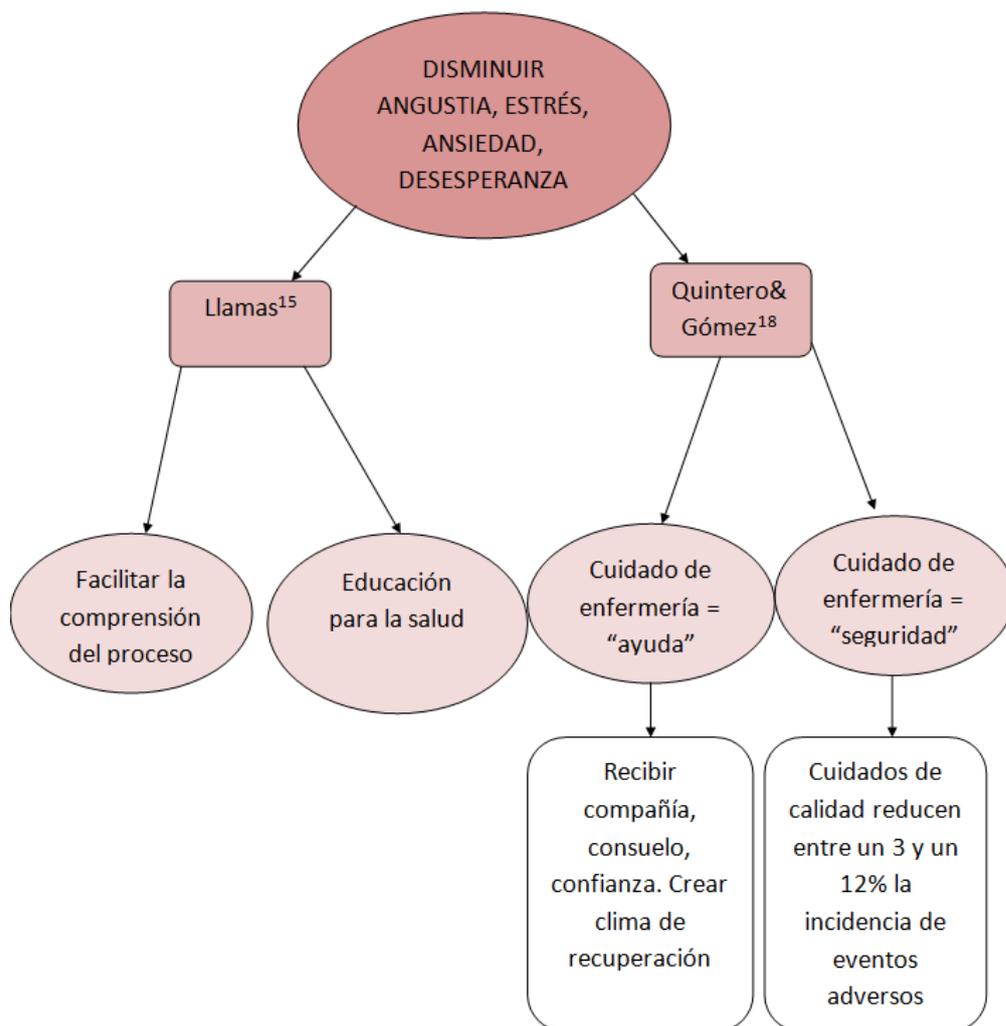
Según Llamas et al.,<sup>15</sup>, en su artículo expone que las actividades de la enfermera tienen que ir dirigidas a disminuir la angustia, facilitando la comprensión del proceso de trasplante por el paciente y familia, utilizando actividades de educación para la salud y de orientación general como por ejemplo clases expositivas, visitas guiadas a la unidad de trasplante o entrega de material informativo.

El cuidado de Enfermería ante situaciones difíciles, como puede ser someterse a un trasplante como curación a una enfermedad, para el paciente debe significar “ayuda”. Para ello, de acuerdo con el estudio realizado por Quintero & Gómez<sup>18</sup>, el paciente debe recibir compañía, ánimo, esperanza, consuelo y seguridad del personal de enfermería en los momentos en que sintieran ansiedad, soledad, tristeza, incertidumbre, angustia, dolor. A través de esta forma de brindar cuidado, como se indica en diversos estudios, se genera familiaridad y confianza en el ámbito hospitalario, además de que la práctica de enfermería permite establecer una relación curativa con el paciente, creándose un clima que favorece su recuperación.

Además, de acuerdo con el estudio realizado por Quintero & Gómez<sup>18</sup>, existen estudios que muestran que el cuidado de enfermería significa “seguridad” para los pacientes, ya que ellos están más tranquilos cuando sienten que los cuidados recibidos son de calidad. Incluso, según la información aportada en el estudio de Quintero & Gómez<sup>18</sup>, hay evidencia de que el cuidado del profesional reduce entre un 3 y un 12% la incidencia de eventos adversos.



Figura 1. Cuidados de Enfermería en el paciente trasplantado según diferentes autores



Podremos clasificar los cuidados de Enfermería a llevar a cabo en el paciente trasplantado, mediante la Taxonomía NANDA<sup>19</sup>, según los dominios que se encuentren afectados:



Tabla 6. Clasificación de los cuidados de Enfermería en el paciente trasplantado.

DOMINIO AFECTADO	PROBLEMA	ACCIONES DE ENFERMERÍA
Dominio 5: Percepción/cognición	Control emocional inestable	Enseñanza del proceso de enfermedad, mejorar el afrontamiento, potenciación de la autoestima
Dominio 6: Autopercepción	Desesperanza, angustia.	Apoyo emocional, grupo de apoyo, control del estado de ánimo
Dominio 9: Afrontamiento/tolerancia al estrés	Estrés, ansiedad	Apoyo en la toma de decisiones, enseñanza, asesoramiento, disminución de la ansiedad, terapia de relajación
Dominio 10: Principios vitales	Riesgo de sufrimiento espiritual	Dar esperanza, apoyo a la familia, escucha activa

En relación al concepto de calidad de vida no se ha logrado un criterio claro, ya que, como expone Massa et al.,<sup>20</sup> en su artículo, este concepto comprende componentes subjetivos y objetivos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y el sistema de valores en el que vive y con respecto a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones. Es un concepto extenso y complejo que engloba la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación con las características sobresalientes del entorno<sup>20</sup>.



De forma general, según lo observado en el estudio de Cole et al.,<sup>21</sup>, los niños con enfermedades crónicas tienen peor salud, en lo referente a calidad de vida, que los niños sanos.

De acuerdo con *The American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, referenciado en el estudio de Afanador,<sup>22</sup>, donde han sido realizado estudios con niños que han sufrido enfermedades crónicas, se sostiene que: “las enfermedades crónicas suelen causar problemas en la escuela incluido el tratar de evitar asistir a ella. Esto puede aumentar su soledad y hacerlo sentirse diferente a los otros niños”. Es decir, que las lesiones a nivel físico, psíquico y fisiológico causadas por una enfermedad crónica afecta en la calidad de vida del niño a nivel social y familiar a la hora de relacionarse con otros como él o con su familia.

En el estudio de Cole et al.,<sup>21</sup>, se observaron problemas de tipo emocional en los niños que padecían Enfermedad Granulomatosa Crónica, a consecuencia de la severidad de las infecciones, porque los niños requieren ser hospitalizados para someterse a tratamientos de larga duración y, además, se sienten inferiores a los niños de su edad, debido a que se crean diferencias en la talla debido a los desarreglos en el crecimiento ponderal normal del niño. Todas estas dificultades emocionales influirán, de forma directa, en la calidad de vida del niño, ya que el estado emocional constituye un punto importante a tener en cuenta en la calidad de vida y bienestar de las personas.

Por ello, para la mejora de la calidad de vida en los pacientes diagnosticados de Enfermedad Granulomatosa Crónica, como se indica en el estudio de Veliz-Rojas & Saavedra,<sup>17</sup>, el profesional de enfermería debe acoger a la persona y a su familia, acompañándoles hasta lograr el máximo grado de autonomía, calidad de vida y bienestar, mediante la aplicación de cuidados y de Educación para la Salud.

Los cuidados de Enfermería implicados en la mejora de la calidad de vida del paciente, se pueden clasificar utilizando la Taxonomía NANDA<sup>19</sup>, dependiendo de los dominios que se encuentren afectados.



Tabla 7. Clasificación de los cuidados de Enfermería implicados en la mejora de la calidad de vida del paciente.

DOMINIO AFECTADO	PROBLEMA	ACCIONES DE ENFERMERÍA
Dominio 6: Autopercepción	Baja autoestima	Potenciación de la autoestima, mejorar el afrontamiento
Dominio 7: Rol/Relaciones	Deterioro de la interacción social	Potenciación de la socialización, terapia con juegos
Dominio 9: Afrontamiento/tolerancia al estrés	Deterioro de la regulación del estado de ánimo	Dar esperanza, control del estado de ánimo
Dominio 11: Seguridad/protección	Riesgo de infección	Control de las infecciones
Dominio 13: Crecimiento/desarrollo	Riesgo de retraso en el desarrollo	Mejorar el afrontamiento

No se debe olvidar que la familia, conocido como, “cuidador familiar” del niño, juega un importante papel a la hora de llevar a cabo los cuidados del niño así como, de mejorar su calidad de vida. Es decir, si el cuidador familiar tiene un nivel adecuado de calidad de vida, se verá reflejado también en la del niño.

De acuerdo con el artículo de Massa et al.,<sup>20</sup>, existe evidencia de que en el cuidador familiar también se observan sentimientos como soledad, tristeza, sentirse abandonado, nerviosismo, ansiedad, estrés, falta de ocio y descanso, problemas para dormir que le van generando una situación problemática que le impide ser feliz y lograr un mínimo de bienestar. Con todo ello, se puede decir que el cuidador familiar de una persona enferma, independientemente de la edad de ésta, ve afectada su calidad de vida y comprometido su núcleo familiar.

Para mejorar la calidad de vida en el cuidador, refiriéndonos siempre a la disminución de la ansiedad, del estrés, de la tristeza; hay diversos estudios como el de Herrera et



al.,<sup>23</sup>, en el que se ha observado que los cuidadores sienten satisfacción cuando se les informa y se les aporta recomendaciones para el cuidado del paciente. Además, disminuye la ansiedad, el miedo y el estrés en el cuidador cuando se les informa sobre la evolución de la enfermedad o cómo proceder si se presentan complicaciones en el enfermo. El tiempo que se les dedique a los cuidadores familiares para escucharlos y dar respuesta a sus necesidades de información que, junto con lo expuesto anteriormente, es fundamental para disminuir la ansiedad y la incertidumbre en el cuidador, contribuyendo así a mejorar la calidad de vida y cuidado del enfermo.

Los cuidados de Enfermería en el cuidador familiar para su mejor calidad de vida también se pueden clasificar, a través de la Taxonomía NANDA<sup>19</sup>, de acuerdo con los dominios que se encuentran afectados en el cuidador familiar.

Tabla 8. Clasificación de los cuidados de Enfermería implicados en la mejora de la calidad de vida del cuidador familiar.

DOMINIO AFECTADO	PROBLEMA	ACCIONES DE ENFERMERÍA
Dominio 6: Autopercepción	Desesperanza, angustia, nerviosismo	Apoyo emocional, dar esperanza, terapia de grupo
Dominio 7: Rol/Relaciones	Riesgo de cansancio del rol del cuidador	Apoyo al cuidador, potenciación de la socialización
Dominio 9: Afrontamiento/tolerancia al estrés	Ansiedad, temor, estrés	Enseñanza del proceso de enfermedad, técnica de relajación, disminución de la ansiedad, escucha activa
Dominio 12: Confort	Aislamiento social	Fomentar la normalización familiar, asesoramiento



## 5. CONCLUSIONES:

- En la Enfermedad Granulomatosa Crónica existen defectos genéticos en el sistema NADPH oxidasa y, como consecuencia de ello, aparecen infecciones muy severas que afectan a órganos importantes.
- La Terapia Génica tiene efectos beneficiosos en los pacientes porque mejora el estado de inmunosupresión del paciente.
- El Interferón-gamma, utilizado como tratamiento complementario, mejora la severidad de las infecciones fúngicas.
- El Trasplante de Médula Ósea es el único tratamiento curativo de la enfermedad actualmente.
- La Terapia Génica está asociado a multitud de cuestiones éticas como la eugenesia y origina complicaciones como alergias o desarrollo de cáncer.
- El efecto inmunoestimulante del tratamiento con Interferón-gamma no ha sido investigado todavía.
- El Trasplante de Médula Ósea, debido a las mejoras en el tratamiento, disminuye la tasa de mortalidad aunque hay dificultad en encontrar donante compatible y produce inmunosupresión en el paciente.
- Dado que es una enfermedad crónica, los cuidados de Enfermería tienen una función fundamental en el cuidado del paciente.
- Los cuidados de Enfermería para mejorar la calidad de vida del paciente consisten en lograr el máximo grado de autonomía, disminuir su ansiedad, estrés y angustia a través de actividades de Educación para la Salud.
- Escuchar y dar respuesta a las necesidades de información del cuidador familiar, disminuye su ansiedad e incertidumbre, mejorando así su calidad de vida.



## 6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Marciano BE, Spalding C, Fitzgerald A, Mann D, Brown T et al. Common severe infections in Chronic Granulomatous Disease. *Clin Infect Dis*. 2015; 60 (8): 1176-1183
2. Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunolog*. 2016; 27 (3): 242-250
3. Seger RA. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med*. 2010; 68 (11): 334-339
4. Segal BH, Veys P, Malech H, Cowan MJ. Chronic Granulomatous Disease: Lessons from a Rare Disorder. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17 (1): 123-131
5. Rincón JC, Díaz LY, Quintero JA. Sistema NADPH oxidasa: nuevos retos y perspectivas. *Iatreia*. 2010; 23 (4): 362-372
6. Khera N, Zelladt SB, Lee SJ. Economics of Hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012; 120 (8): 1545-1551
7. Preussler JM, Denzen EM, Majhail NS. Costs and cost-effectiveness of Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18 (11): 1620-1628
8. Cavagnari BM. Terapia génica: opción terapéutica para neoplasias, infecciones y enfermedades monogénicas. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109 (4): 326-332
9. Song E, Jaishankar GB, Salen H, Jithpratuck W, Sahni R, Krishnaswamy G. Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy*. 2011; 9 (1): 1-27
10. Suárez V, Pérez L, Abraham C, Salgado L, García I et al. Enfermedad Granulomatosa Crónica. *Rev Cubana Hematolog Inmunol Hemoterap*. 2014; 30 (3): 280-287
11. Osorio JH. Cuestionamientos éticos relacionados con la terapia génica para el tratamiento de enfermedades hereditaria. *Luna Azul*. 2011; (32): 114-120
12. Miniet RS, Fraguera ME. Terapia génica: perspectivas y consideraciones éticas en relación con su aplicación. *Rev Haban Cienc Méd*. 2008; 7 (1): 1-15
13. Martinez CA, Shah S, Shearer WT, Rosenblatt HW, Paul ME et al. Excellent survival after sibling or unrelated donor stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (1): 176-183
14. Kang EM, Choi U, Theobald N, Linton G, Long Priel DA et al. Retrovirus gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease can achieve stable long-term correction of oxidase activity in peripheral blood neutrophils. *Blood*. 2010; 115 (4): 783-791
15. Llamas P, Weber L, Ángeles F. Cuidados de enfermería en pacientes pediátricos sometidos a trasplante de médula ósea. En: Olaya Vargas A. *Trasplante de células*



- progenitoras hematopoyéticas en pediatría. 1ª ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2012. p. 215-224
16. Delsing CE, Gresnigt MS, Leentjens J Preijers F, Frager FA et al. Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (166): 1-19
  17. Veliz-Rojas L, Saavedra A. Acompañamiento y cuidado holístico de enfermería en personas con enfermedades crónicas no adherentes al tratamiento. *Rev Enf Actual.* 2017; (32): 1-11
  18. Quintero MT, Gómez M. El cuidado de enfermería significa ayuda. *Aquichan.* 2010; 10 (1): 8-18
  19. NNNConsult.com [Internet]. Ámsterdam: Nnnconsult. 2012 [acceso 1 de junio de 2017]. Consultado en: <http://www.nnnconsult.com>
  20. Massa E, Prieto A, Torres I. Características de los cuidadores de niños con cardiopatías congénitas complejas y su calidad de vida. *Av Enfer.* 2010; 23 (1): 39-50
  21. Cole T, McKendrick F, Titman P, Cant AJ, Pearce MS et al. Health related quality of life and emotional health in children with chronic granulomatous disease: a comparison of those managed conservatively with those that have undergone haematopoietic stem cell transplant. *J Clin Immunol.* 2013; 33 (1): 8-13
  22. Afanador N. Bienestar espiritual de los cuidadores familiares de niños que viven enfermedad crónica. *Invest Enferm.* 2007; 9 (1): 20-35
  23. Herrera A, Flórez IE, Romero E, Montalvo A. Soporte social a cuidadores familiares de personas con enfermedad crónica. *Aquichan.* 2012; 12 (3): 286-297