

TRABAJO FIN DE GRADO

**LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CEROIDEA TIPO 2 Y
EL PAPEL DE ENFERMERÍA EN EL ABORDAJE
MULTIDISCIPLINAR**

Revisión Narrativa

**NEURONAL CEROID LIPOFUSCINOSES TYPE 2 AND
THE ROLE OF NURSING IN THE
MULTIDISCIPLINARY APPROACH**

Narrative Review

Autora: Silvia López Feito

Tutora: Lourdes Casillas Santana y Azucena Pedraz Marcos

Grado en Enfermería

Junio 2022

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
CONTEXTUALIZACIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	17
METODOLOGÍA	18
RESULTADOS	21
Cuidados desde un enfoque multidisciplinar para el paciente pediátrico con CLN2	21
Buenas prácticas para el uso de dispositivos intracerebroventriculares y administración de cerliponasa alfa.	31
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES	40
AGRADECIMIENTOS	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	54
Anexo I: estrategias de búsqueda y proceso de selección de la información	54
Anexo II: Tabla 1: características de los artículos seleccionados para el análisis	57
Anexo III: Tabla 2: Actividades principales de la enfermera de enlace, la enfermera gestora de casos y la enfermera de práctica avanzada	65

RESUMEN

Introducción: En el último siglo, las enfermedades raras han pasado de ser un tema desatendido y aislado a cobrar importancia e interés por la mayor parte de la Comunidad Europea. La lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2 es una de estas enfermedades raras que afecta a la población pediátrica y que tiene gran repercusión social, familiar y económica. Es necesario profundizar en relación a las estrategias de tratamiento relativas a esta enfermedad y, en particular, en el rol que tienen que desempeñar los profesionales de enfermería dentro de un programa multidisciplinar.

Objetivo: Conocer la literatura existente en relación a las estrategias de tratamiento de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2 y el papel de enfermería en el manejo de la enfermedad.

Método: Revisión narrativa mediante la búsqueda bibliográfica en bases de datos de Ciencias de la Salud: PubMed, LILACS, CUIDEN, CINAHL y Biblioteca Cochrane, y en buscadores generales: ScieLo España y Dialnet Plus.

Resultados: Se identificó un total de 293 artículos de los que fueron seleccionados 29 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. El análisis de la información generó dos categorías: cuidados desde un enfoque multidisciplinar para el paciente pediátrico con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2 y buenas prácticas para el uso de dispositivos intracerebroventriculares y administración de cerliponasa alfa.

Conclusiones: La evidencia científica de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea es escasa y se precisa del desarrollo de un protocolo de actuación que englobe todos sus cuidados. Es importante incluir la figura enfermera gestora de casos en el cuidado multidisciplinar, así como profesionales sanitarios especializados en enfermedades neurodegenerativas pediátricas para que la calidad de vida de los niños y sus cuidadores sea cada vez mejor.

Palabras clave: Cerliponasa alfa; Cuidadores; Enfermedades Neurodegenerativas; Enfermedades Raras; Enfermería; Gestores de Casos; Infusiones intraventriculares; Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea; Manejo de la Enfermedad; Pediatría.

ABSTRACT

Introduction: In the last century, rare diseases have gone from being a neglected and isolated issue to gaining importance and interest in most of the European Community. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses type 2 is one of these rare diseases that affects the pediatric population and has great social, family and economic repercussions. It is necessary to deepen in relation to the treatment strategies related to this disease and, in particular, in the role that nursing professionals have to play within a multidisciplinary program.

Objective: To know the existing literature in relation to the treatment strategies of Neuronal Ceroid Lipofuscinoses type 2 and the role of nursing in the management of the disease.

Methodology: Narrative review through bibliographic search in Health Sciences databases: PubMed, LILACS, CUIDEN, CINAHL and Cochrane Library, and in general search engines: ScieLo Spain and Dialnet Plus.

Results: A total of 293 articles was identified. Finally, 29 that met the inclusion and exclusion criteria, were selected. The analysis of the information generated two categories: care from a multidisciplinary approach for the pediatric patient with Neuronal Ceroid Lipofuscinoses type 2 and good practices for the use of intracerebroventricular devices and administration of cerliponase alfa.

Conclusions: The scientific evidence of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis is scarce and the development of an action protocol that encompasses all its care is required. It is important to include the case manager nurse figure in multidisciplinary care, as well as health professionals specialized in pediatric neurodegenerative diseases so that the quality of life of children and their caregivers is increasingly better.

Keywords: Caregivers; Case Managers; Cerliponase Alfa; Disease Management; Infusions Intraventricular; Neurodegenerative Diseases; Neuronal Ceroid Lipofuscinoses; Nursing; Pediatrics; Rare Diseases.

INTRODUCCIÓN

CONTEXTUALIZACIÓN

En el último siglo, las enfermedades raras han pasado de estar en segundo plano a ser un fenómeno nuevo en la mayor parte de la Comunidad Europea, concretamente desde la publicación del segundo plan de acción en salud pública 2003-2008 (1). Más recientemente, la OMS ha planteado unos Objetivos de Desarrollo Sostenible con el lema de “no dejar a nadie atrás”. Aunque el número de personas que padecen enfermedades raras sea muy reducido, no las convierte en irrelevantes o en menos importantes que otras enfermedades más comunes. Al contrario, la OMS tiene como objetivo abordar las necesidades de las Personas que Viven con una Enfermedad Rara (PLWRD) con el objetivo de lograr una mayor equidad sanitaria (2).

Esto se complica cuando la enfermedad rara afecta a los más pequeños. El diagnóstico de una enfermedad pediátrica tan rara supone un gran reto para las familias que tienen que enfrentarse a diferentes momentos de crisis, comenzando por entender en qué consiste la enfermedad de sus hijos. La lipofuscinosis neuronal ceroida 2 es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva de depósito lisosomal. Es incluida como enfermedad rara por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), quienes toman como criterio “una enfermedad que afecta a un número limitado de la población total, definido en Europa como menos de 5 por cada 10.000 habitantes” (3).

Como hemos mencionado anteriormente, uno de los principales problemas a los que se enfrentan las personas con Enfermedades Poco Frecuentes, desde el primer momento, es el diagnóstico. El desconocimiento que rodea a estas patologías, la dificultad de acceso a la información necesaria y la localización de profesionales o centros especializados son las principales causas de no diagnóstico. Por el contrario, si se logra el diagnóstico, las familias tienen que enfrentarse a nuevos momentos de crisis como son el tratamiento, la adaptación a la “nueva vida”, el regreso a la vida escolar, familiar y social, recidivas e incluso la muerte (4).

Los padres pasan primeramente por una etapa de shock y negación, en la que sienten un mundo que se desmorona acompañado de frustración y búsqueda de sentido. Cuando aceptan la situación pasan a la segunda etapa de afrontamiento de la realidad, en la que se comprometen con el cuidado del hijo y mantienen integrada a la familia para no sentirse solos y buscar apoyo en conjunto. Y finalmente, logran desarrollar nuevas perspectivas centrándose en lo positivo, luchando y teniendo esperanza (5).

No obstante, durante el proceso, los padres pueden sufrir depresión, estrés postraumático y ansiedad que se agudizan más o menos dependiendo de la fase de la enfermedad en la que se encuentren. También depende del género, siendo más vulnerables las madres que los padres (6). Se ha demostrado que las madres asumen el papel de “cuidadora primaria” y esto afecta negativamente a la calidad de su vida, ya que mantiene una gran interdependencia emocional con su hijo enfermo y pone en peligro la relación con sus otros hijos (7).

Ser padres de un niño con una enfermedad tan particular como es la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea tipo 2 no es tarea fácil, ya que surgen cambios y desajustes dados por las propias características familiares, tales como su etapa del ciclo vital, el momento de la vida del paciente, el grado de solidez de la familia, el nivel socioeconómico, y la historia familiar (6).

¿Qué es la lipofuscinosis neuronal ceroidea?

Las lipofuscinosis neuronales ceroideas (CLN, según sus siglas en inglés) abarcan un grupo de enfermedades conocidas como “trastornos de almacenamiento lisosómico” y que afectan al sistema nervioso central.

Las lipofuscinosis actualmente se clasifican de acuerdo a su causa genética o mutación en un gen específico (doce tipos), aunque antes se clasificaban según su edad de inicio de la siguiente manera (tres tipos) (8):

- Adulta (enfermedad de Kufs o Parry)
- Juvenil (enfermedad de Batten)
- Infantil tardía (enfermedad de Janski-Bielschowsky)

Como se ha mencionado, existen 12 tipos de lipofuscinosis según su causa genética tal y como se muestran en la Tabla 1 (9):

TABLA 1: Tipos de Lipofuscinosis Neuronal Ceroideas

Tipos de lipofuscinosis	Gen afectado	Edad de inicio	Síntomas
CLN1	Gen PPT1	6-24 meses	Ataxia, mioclonía, convulsiones, declive visual y espasticidad
CLN2 (enfermedad de Batten)	Gen PPT2	1-6 años	Retraso del desarrollo psicomotor, epilepsia refractaria, ataxia, mioclono y cuadriparesia espástica
CLN3	Gen PPT3	4-7 años	Pérdida de visión progresiva, problemas de conducta, convulsiones, parkinsonismo y disartria
CLN4 (enfermedad de Kufs o Parry)	Gen DNAJC5	Adulta (>30 años)	Ataxia, demencia progresiva, convulsiones y mioclono. No hay pérdida visual.
CLN5 (variante finlandesa)	Gen PPT5	4-17 años	Regresión psicomotora con deterioro cognitivo y motor, ataxia, epilepsia mioclónica y discapacidad visual
CLN6 (variante portuguesa, india, paquistaní o checa)	Gen PPT6	18 meses-8 años	Pérdida de la visión, retraso del desarrollo motor, disartria, ataxia y convulsiones.
CLN7 (variante turca)	Gen MFSD8	2-7 años	Convulsiones, seguidos de disminución del motor, mioclono y demencia, acompañados de pérdida de visión
CLN8	Gen PPT8	5-10 años	convulsiones con deterioro cognitivo y motor. Pérdida de visión variable.
CLN11	Gen GRN	Adulta	Pérdida visual rápidamente progresiva, convulsiones, ataxia y, algunas veces deterioro cognitivo (demencia frontotemporal)
CLN12 (síndrome de Kufor-Rakeb)	Gen ATP13A2	Juvenil	Problemas de movimiento y deterioro cognitivo progresivo
CLN13 (enfermedad de Kufs tipo B)	Gen CTSF	Adulta	Deterioro cognitivo progresivo y disfunción motriz que conduce a la demencia y, a menudo, a la muerte prematura
CLN14 (epilepsia mioclónica progresiva tipo 3)	Gen KCTD7	Infantil	Mioclono y ataxia

Fuente: elaboración propia, a partir de (10)

La mayoría de las lipofuscinoses neuronales ceroides comparten ciertas características en común como las que se muestran a continuación (10):

- Acumulación neuronal de lipopigmentos autofluorescentes (lipofuscina ceroidea).
- Conjunto de síntomas debilitantes: convulsiones, epilepsia, demencia, deterioro motor y pérdida de visión.
- Presentaciones clásicas y atípicas que varían según la edad de inicio, los síntomas y el curso de la enfermedad y que se basan en el tipo y el fenotipo.

Las CLN son la principal causa de demencia en niños y adolescentes y su forma más frecuente es la tipo 2 (CLN2). No obstante, en todas las variantes de la enfermedad se produce una discapacidad grave que va a afectar al desempeño de las actividades de la vida diaria de los niños y a un impacto negativo en el manejo de las emociones de los padres o cuidadores (10).

Lipofuscinoses neuronal ceroidea tipo 2 (CLN 2)

La lipofuscinoses neuronal ceroidea 2 es una enfermedad de depósito lisosomal (LSD) autosómico recesivo provocada por una mutación en el gen TPP1. Esta mutación provoca una deficiencia de la actividad de la enzima tripeptidil peptidasa 1 (TPP1). La TPP1 es una proteasa que fragmenta el N-terminal de los tripéptidos de sustratos en los lisosomas. La ausencia o la reducción de la enzima TPP1 se asocia a una acumulación lisosómica de lipopigmentos autofluorescentes (lipofuscina ceroidea). Con el tiempo, puede presentarse disfunción celular, muerte celular y atrofia (11).

En definitiva, a lo largo de la evolución de la CLN2 se produce una acumulación lisosómica recesiva continuada y la progresión de síntomas devastadores.

Incidencia de CLN2

Tiene una incidencia mundial estimada es de aproximadamente 0,5 por cada 100.000 nacidos vivos. Aunque se ha descrito en poblaciones de diverso origen étnico, se ha descubierto que tiene mayor prevalencia en países escandinavos (1 por cada 217.000 nacidos) destacando Suecia donde se ha estimado una prevalencia y una incidencia de 1 por cada 45.000 nacidos vivos. Por otro lado, en Alemania la incidencia de nacimientos anuales se estima en aproximadamente 1 por cada 143.000 (12).

En un estudio que se hizo en Omán, se comprobó que había un predominio masculino del 90,1% en esta parte del mundo árabe (13).

Actualmente en España se conocen 3 casos: Madrid, Valencia y Córdoba.

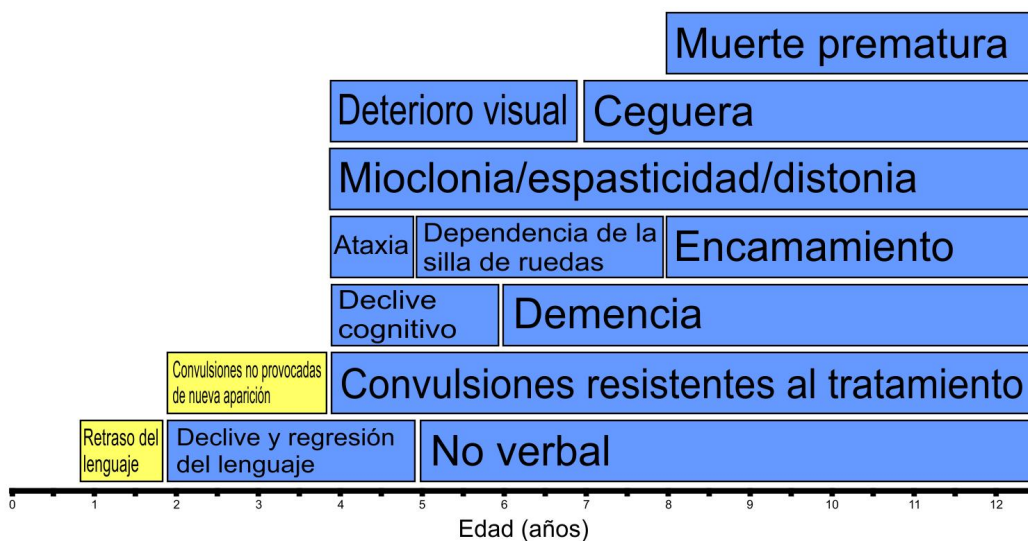
Síntomas de CLN2

La forma más frecuente de CLN2 es el fenotipo infantil tardío clásico, en el que el acúmulo lisosómico de lipopigmentos probablemente empieza en el período prenatal, y los niños parecen presentar un desarrollo normal hasta el inicio de los síntomas de presentación. Las convulsiones son el síntoma de presentación inicial más frecuente, aunque el retraso del lenguaje puede aparecer de forma más temprana. Y por último, la ceguera es un síntoma que se presenta en etapas tardías de la enfermedad, pero es un síntoma temprano en otras CLN (14).

Dos síntomas patognomónicos iniciales de la CLN2 son el retraso del lenguaje y las convulsiones de nueva aparición no provocadas.

A continuación, se muestra un esquema del desarrollo cronológico de la aparición de síntomas y pérdida funcional en la CLN2 (figura 1). Los intervalos de edad mostrados son promedios del fenotipo infantil tardío clásico explicado con anterioridad. Los fenotipos atípicos de la CLN2 pueden variar según la edad de aparición, velocidad de progresión y manifestaciones de la enfermedad (15).

FIGURA 1: Desarrollo cronológico de la aparición de síntomas y pérdida funcional de la CLN2



Fuente: elaboración propia, a partir de (15)

Signos tempranos de la CLN2

En la mayoría de niños con CLN2, las convulsiones no provocadas suelen presentarse entre los 2 y 4 años, y continúan durante el curso de la enfermedad. Aunque la mayoría de las veces las convulsiones no son provocadas, también pueden presentarse convulsiones febriles. La mioclonía (tanto epiléptica como no epiléptica) es un signo predominante, pero también pueden observarse crisis tonicoclónicas generalizadas, crisis de ausencia y crisis clónicas, tónicas y atónicas (16).

El retraso del lenguaje y las convulsiones pueden ser síntomas frecuentes de forma individual, pero la combinación de un retraso del lenguaje temprano antes de la presentación de convulsiones debe aumentar el nivel de sospecha de CLN2 (17).

Algunos criterios para identificar un retraso del lenguaje temprano son:

- Adquisición de las primeras palabras sueltas a los 18 meses.
- Las primeras frases de dos palabras a los 24 meses.
- Las primeras frases completas a los 36 meses.

No todos los niños presentan un retraso del lenguaje temprano, es decir, algunos pueden presentar ataxia u otros retrasos del desarrollo como síntomas tempranos.

Una forma de anticipación para detectar la CLN2 de forma precoz es cuando un niño de 2 a 4 años presenta su primer episodio de convulsiones no provocadas. En este momento se debe (18):

- Explorar el retraso del lenguaje temprano, incluso si el resto de capacidades parecen normales.
- Centrarse en los puntos clave de adquisición del lenguaje específicos de cada edad antes de la aparición de síntomas manifiestos.
- Analizar si el niño que presenta estos dos signos patognomónicos tiene CLN2.

Diagnóstico de la CLN2

La identificación de la CLN2 es una carrera contrarreloj. Los expertos adoptaron una escala previa para centrarse en dos elementos fundamentales de la progresión de la enfermedad: la función motora y el lenguaje. A continuación, se representa en la tabla 2 esta escala de valoración clínica de la CLN2, la cual cuenta con 4 ítems (del 0 al 3) en cada uno de los dos elementos fundamentales y siendo la mayor puntuación posible un 6 (19).

TABLA 2: Escala de valoración clínica de CLN2

Función motora	Lenguaje
3 = Anda con normalidad	3 = Normal (máximo individual)
2 = Presenta caídas frecuentes, torpeza obvia	2 = Es reconociblemente anómalo
1 = No puede andar sin ayuda o solamente puede gatear	1 = Dificil de comprender
0 = Inmóvil, prácticamente encamado	0 = Ininteligible o sin lenguaje

Fuente: elaboración propia. Adaptado de Steinfeld R et al. 2002 (20)

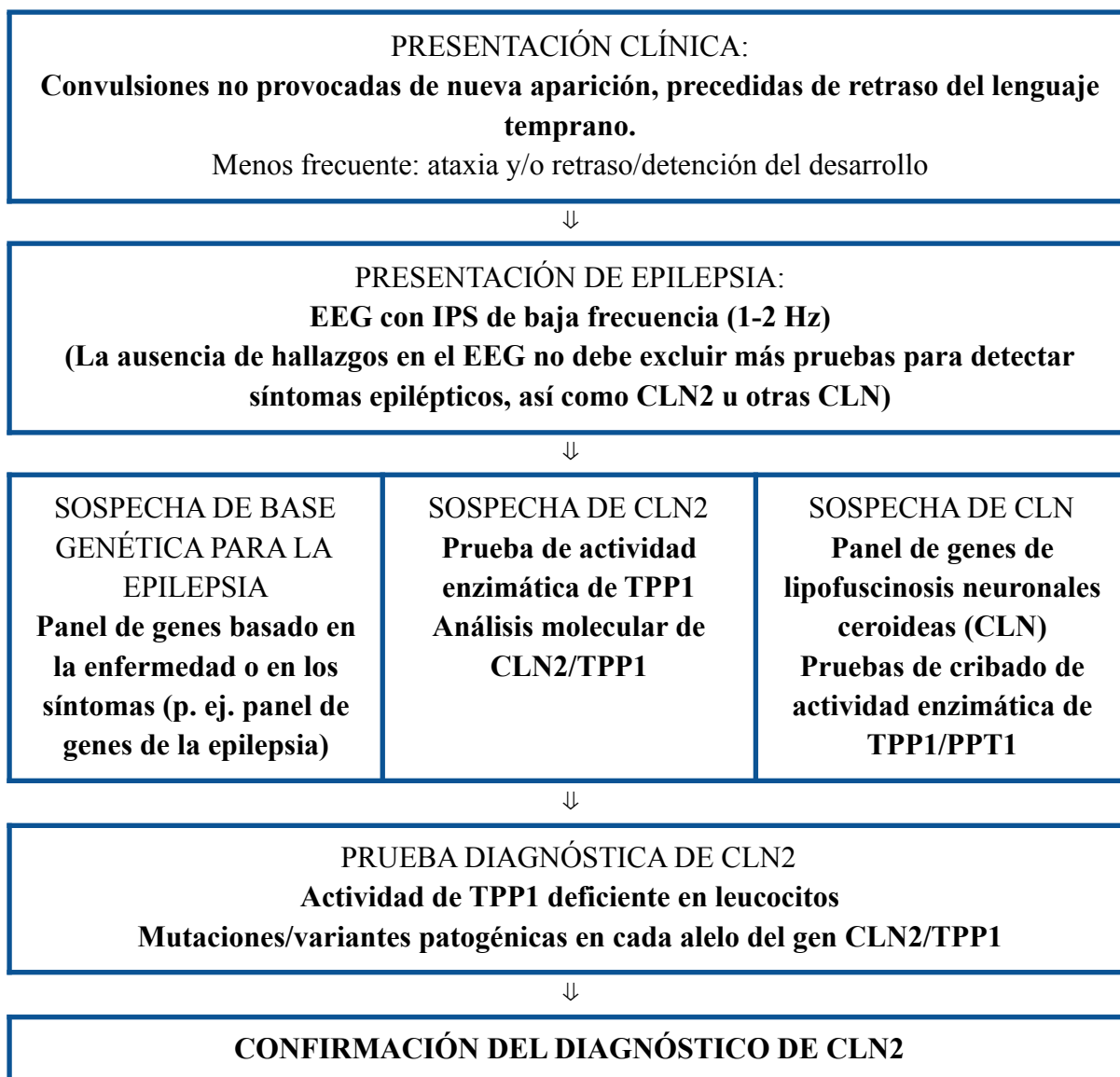
En relación a la función motora, algunos niños nunca llegan a conseguir un desarrollo motor normal. Cuando se evalúa la función motora, la categoría “normal” no depende del mejor desempeño personal del niño y la puntuación adjudicada debe basarse en las observaciones sobre la capacidad de andar.

Y en cuanto al lenguaje, ocurre lo mismo que con la anterior: algunos niños nunca presentan desarrollo del lenguaje y en tales casos, se toma como punto de inicio el mejor desempeño alcanzado y se puntúa con un 3. Si a partir de entonces el lenguaje empeora perceptiblemente, se puntúa con un 2.

Una entrevista con los progenitores/cuidadores puede proporcionar información valiosa en relación al estado funcional del niño. La entrevista debe tener lugar en la primera visita, para facilitar una impresión general acerca de las habilidades funcionales globales del niño, ayudar a determinar la puntuación del lenguaje inicial y alertar sobre cualquier cosa inusual. No obstante, no es la base de la puntuación (20).

Por otro lado, existe un algoritmo adaptado por Fietz et al. (2016) para el diagnóstico de CLN2. Seguir este algoritmo representado en la tabla 3 puede acelerar el diagnóstico de la enfermedad (16).

TABLA 3: Algoritmo diagnóstico de CLN2



Fuente: elaboración propia. Adaptado de Adaptado de Fietz et al. 2016 (16).

No obstante, cuando se sospeche de CLN2 puede ser necesario realizar evaluaciones clínicas adicionales. Entre ellas, se encuentran las siguientes (21):

- Resonancia magnética (RM) cerebral: muestra atrofia cerebelosa y cerebral progresiva con hiperintensidades en la sustancia blanca periventricular.
- Tomografía de coherencia óptica (TCO): evalúa la progresión de la enfermedad por medio de la degeneración de la retina y la acumulación de material hiperreflexivo.
- Potenciales evocados visuales (PEV): los PEV están realizados de forma temprana en la enfermedad y disminuyen en la fase final de la misma.
- Electrorretinograma (ERG): puede observarse una disminución en el ERG antes de que pueda detectarse clínicamente el deterioro visual.

- Angiografía con fluoresceína (AF)
- Biopsia microscópica electrónica (ME): detecta cuerpos lisosómicos curvilíneos claramente delimitados asociados a CLN2 en las biopsias cutáneas.

Además, la actividad de la enzima TPP1 puede medirse en tipos de muestras tales como gotas de sangre seca o saliva. Es útil evaluar la actividad de la enzima PPT1 (CLN1) junto con la TPP1 (22).

En definitiva, el método de referencia para el diagnóstico de la CLN2 es demostrar la deficiencia de la actividad de la enzima TPP1 e identificar mutaciones patogénicas en cada alelo del gen CLN2/TPP1. Para ello, deben usarse pruebas enzimáticas y/o moleculares (16):

Pruebas enzimática para evaluar la actividad de TPP1:

- **Glóbulos blancos/leucocitos.** Tipo de muestra bien establecido y robusto. Puede ser diagnóstico cuando concuerda con los signos clínicos de CLN2.
- **Prueba del talón.** Es diagnóstico cuando se acompaña de análisis moleculares y/o confirmación de deficiencia de TPP1 en los leucocitos. Es fácil realizar la prueba y las muestras se envían de forma sencilla.
- **Fibroblastos (muestra cutánea).** Puede ser diagnóstico cuando concuerda con los signos clínicos de CLN2. Uno de los tipos de muestra menos frecuentes.

Análisis molecular del gen CLN2/TPP1:

- **Análisis del panel de genes.** Cuando se sospecha un trastorno neurológico genético, se recomienda analizar un panel de genes asociados a epilepsia o a retraso del desarrollo. Si se sospecha CLN, debe analizarse un panel de genes dirigidos a la CLN.
- **Secuenciación de genes únicos.** El análisis molecular del gen CLN2/TPP1 puede confirmar el diagnóstico. Dos mutaciones se asocian de forma frecuente a la CLN2, o bien, una o ambas están presentes en aproximadamente el 80% de la población.
- **Exoma completo.** Análisis del exoma completo.

El análisis molecular por sí solo puede ser diagnóstico si se detectan dos mutaciones patogénicas, una en cada alelo. Además, este tipo de análisis puede ser importante para el asesoramiento genético y la planificación familiar.

Otra pista para el diagnóstico temprano de la CLN2 es el electroencefalograma (EEG) con estimulación luminosa intermitente (IPS) de baja frecuencia (1-2 Hz) (23).

Es frecuente detectar una respuesta fotoparoxística (RFP) en pacientes con CLN2, y sus características son distinguibles de las observadas en las RFP de otras epilepsias. La IPS de baja frecuencia (1-2 Hz) induce la aparición de picos occipitales de gran amplitud en muchas ocasiones (24).

Se ha comprobado que la mayoría de los niños con CLN2 han notificado una respuesta a la IPS de baja frecuencia. Estos resultados positivos deben confirmarse con pruebas analíticas, ya que, no todos los niños con CLN2 presentan esta respuesta y, por lo tanto, todavía deben realizarse pruebas clínicas completas para confirmar el diagnóstico en caso de sospecha. El EEG con IPS de baja frecuencia es una prueba útil para obtener una sospecha temprana de la enfermedad, pero no diagnostica definitivamente la CLN2 (23).

Tratamiento de la CLN2

- Tratamiento farmacológico

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha autorizado un tratamiento enzimático sustitutivo (TES) denominado *cerliponasa alfa* para el tratamiento de la CLN2. Este tratamiento ayuda a resolver las causas de la CLN2, pero no es una cura (25). El funcionamiento de esta enzima consiste en sustituir la actividad enzimática TPP1 deficiente. La enzima tripeptidil peptidasa 1 (TPP1) es una proteasa que fragmenta el N-terminal de los tripéptidos de sustratos en los lisosomas. La ausencia o la reducción de la enzima TPP1 se asocia a una acumulación lisosómica de lipopigmentos autofluorescentes (lipofuscina ceroidea). La cerliponasa alfa descompone la lipofuscina ceroidea y contribuye a eliminar su acumulación en las células (26).

La cerliponasa alfa ha mostrado que contribuye a estabilizar o a enlentecer el empeoramiento de la enfermedad en niños con CLN2. En estudios clínicos, la puntuación de la enfermedad CLN2 permaneció estable a lo largo de 48 semanas de tratamiento con cerliponasa alfa en el 65% de los niños, lo que significa que no hubo un empeoramiento en la función motora ni en el lenguaje. Sin embargo, la CLN2 puede empeorar a lo largo del tiempo y la experiencia de cada niño con cerliponasa alfa puede ser distinta (26).

La administración de esta enzima se hace mediante perfusión intracerebroventricular (ICV) para llegar a las células cerebrales afectadas por CLN2. Para ello, debe implantarse por vía quirúrgica un dispositivo (“Ommaya”) justo debajo del cuero cabelludo a nivel del lóbulo frontal del cerebro en el ventrículo cerebral lateral (encima del orificio del buril) (27).

Se recomienda al menos esperar cinco días después de la implantación del dispositivo ICV para que la piel cicatrice antes de iniciar la primera perfusión. Para su administración, se requiere una bomba de jeringa programable a una velocidad constante de 2,5 ml/hora. El tiempo de perfusión completo es de aproximadamente 2 a 4,5 horas, en función de la dosis y del volumen administrado (26).

La cerlipona alfa viene preparada en viales de Brineura 150 mg, los cuales contienen 44 mg de sodio por vial y solución de lavado. Cada vial contiene 5 ml, por lo que cada mililitro de solución para perfusión contiene 30 mg de cerliponasa alfa. La dosis recomendada es de 300 mg (10 ml en total de dos viales) administrados en semanas alternas, aunque en los pacientes de menos de 2 años de edad se recomienda usar dosis más bajas (27). No existen datos clínicos para niños menores de 2 años y la dosis establecida en estos casos se calcula en función de la masa cerebral. Del mismo modo ocurre con los niños mayores de 8 años, ya que no existe una cantidad de datos limitada para estos pacientes debido a que los estudios clínicos se instauraron en niños de entre 2 y 8 años (27).

A continuación, se presenta la tabla 3 con la dosis y el volumen de cerliponasa alfa en función de la edad del paciente:

TABLA 3: dosis y volumen de Cerliponasa alfa

Grupos de edad	Dosis total administrada en semanas alternas (mg)	Volumen de la solución de Cerliponasa alfa (mL)
Desde el nacimiento hasta < 6 meses	100	3,3
De 6 meses a < 1 año	150	5
De 1 año a < 2 años	200 (4 primeras dosis) 300 (dosis posteriores)	6,7 (4 primeras dosis) 10 (dosis posteriores)
2 años o más	300	10

Fuente: elaboración propia. Adaptada de Ministerio de Sanidad (27)

En cuanto a la conservación y precauciones del vial, debe descongelarse a temperatura ambiente produciéndose condensación, no deben agitarse ni diluirlos o mezclarlos con ningún otro medicamento (27).

- Tratamiento no farmacológico

Existen varios pero no abundantes estudios que revelan alternativas para el manejo de la CLN2 con objetivos que van desde el diagnóstico hasta el control de aspectos sociales y psicológicos o acompañamiento de las familias (28).

Los síntomas de la CLN2 son muy amplios y variados, y requieren de distintos profesionales especializados en cada uno de los síntomas. El objetivo es tratar cada síntoma con el fin de mejorar la calidad de vida del paciente e ir ajustando sus necesidades a medida que progresa la enfermedad (28). El uso de medidas terapéuticas no farmacológicas es esencial para abordar otros aspectos que se pasan por alto, como el aislamiento de los niños con CLN2, ansiedad reflejada en los padres o cansancio del rol de cuidador (29).

El pronóstico de la CLN2 es grave, ya que la mayoría de los niños van a presentar graves discapacidades y gran parte de ellos no alcanzan la edad adulta. Por ello, es muy importante el apoyo psicológico en estas familias, así como acompañarlas en el proceso y ofrecerles cuidados de calidad. Algunos expertos recomiendan que las conversaciones con los padres comiencen temprano, antes del agotamiento físico y emocional, resolviendo cualquier duda, miedo e incertidumbre que puedan tener. Se debe establecer un diálogo continuo basado en la confianza con el equipo de cuidados paliativos para garantizar que se cumplan los objetivos de los padres (29).

La enfermería domiciliar también juega un papel importante en el cuidado diario del dolor del niño así como en la prevención de cualquier tipo de complicaciones. También se puede ofrecer cuidados de hospicio para brindar un respiro a aquellas familias que lo necesiten, sin necesidad de ser al final de la vida (30).

Por último, cabe destacar la importancia de la terapia familiar e individual en el proceso de duelo ayudando a guiar en la toma de decisiones y en la planificación de las transiciones a medida que avanza la enfermedad (28).

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con CLN2 y sus familias tienen derecho al más alto nivel de salud posible y a una serie de necesidades para tener una mejor calidad de vida. En este tipo de enfermedades raras, es importante promocionar la agilización del proceso de diagnóstico, para evitar que se alargue mucho en el tiempo (16).

La creación de protocolos de actuación unificados así como de asociaciones destinadas a la CLN2, puede ayudar a garantizar una mejor atención sanitaria y a proporcionar una cobertura total del tratamiento para la CLN2 asegurando el abastecimiento de la cerliponasa alfa (19).

Del mismo modo, las familias de niños con CLN2 pueden precisar en algún momento un cuidador, por lo que se debe permitir a estos padres acceder a ayudas económicas para poder contratar cualquier asistencia que necesiten. Además, para los niños con CLN2 es un reto complicado integrarse en el colegio, por lo que se debe favorecer la adaptación escolar a través de una figura de maestro de apoyo o si las circunstancias lo requieren, favorecer la enseñanza a domicilio (28).

Por ello, es importante que estos pacientes cuenten con una amplia variedad de recursos asistenciales y, a su vez, que diversas especialidades trabajen conjuntamente para proporcionar resultados óptimos a los niños con CLN2 (18). Es decir, desde un enfoque multidisciplinar con apoyo de trabajadores sociales, fisioterapeutas, psicólogos, dietistas, fonoaudiólogos... Y sobre todo, desde enfermería ofrecer cuidados de calidad así como fomentar el papel de la enfermera gestora de casos (31).

Por otro lado, el tratamiento con cerliponasa alfa supone la implantación de un dispositivo intracerebroventricular que va a requerir unos cuidados específicos que enfermería debe conocer (25). Del mismo modo, nuestra responsabilidad tiene un límite y hay ciertos aspectos de los que se ocupará el médico, por lo que hay que conocerlos y trabajar conjuntamente para evitar cualquier riesgo de infección o efecto secundario.

Por tanto, se plantean así como objetivos de este trabajo:

1. Conocer las estrategias de tratamiento de la CLN2 desde un enfoque multidisciplinar y comprender la importancia del rol gestor de enfermería.
2. Identificar las mejores prácticas clínicas en el manejo de dispositivos intracerebroventriculares y la administración de cerliponasa alfa.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión narrativa a partir de búsquedas bibliográficas en distintas bases de datos relacionadas con las Ciencias de la Salud, como PubMed, CUIDEN, CINAHL y Biblioteca Cochrane, así como en buscadores generales como ScieLo España y Dialnet Plus.

Para las búsquedas acometidas en las bases de datos se ha usado el lenguaje controlado de los tesauros Medical Subject Headlines (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) (tabla 4). Además, con el objetivo de perfeccionar la búsqueda, se utilizaron operadores booleanos y diferentes filtros: textos con resumen, idiomas español e inglés, fecha de publicación en los últimos 10 años y edad menor de 18 años.

TABLA 4: Términos MeSH y DeCS utilizados.

MeSH	DeSC
Neuronal Ceroid Lipofuscinoses	Lipofuscinosis Ceroideas Neuronales
Neurodegenerative Diseases	Enfermedades Neurodegenerativas
Rare Diseases	Enfermedades Raras
Pediatrics	Pediatría
Health Resources	Recursos en Salud / Sanitarios
Health Care Economics and Organizations	Economía y Organizaciones para la Atención de la Salud
Disease Management	Manejo de la Enfermedad
Adaptation Psychological	Afrontamiento / Adaptación psicológica
Palliative Care	Cuidados Paliativos
Caregivers	Cuidadores
Nursing / Nurses	Enfermería / Enfermeros/as
Case Managers	Gestor de Casos

Cerliponase Alfa	Cerliponasa Alfa
Infusions Intraventricular	Infusiones Intraventriculares
Nursing Role	Papel de Enfermería
Nursing Care	Cuidados de Enfermería
Patient Care Management	Manejo de Atención al Paciente

Fuente: elaboración propia

Por otro lado, en los buscadores generales ScieLo España y Dialnet Plus se han empleado construcciones semánticas con los términos mencionados anteriormente en la Tabla 4 y se establecieron como filtros la materia en Ciencias de la Salud y la fecha de publicación de 2012 a 2022.

Para el primer objetivo, se hizo una primera búsqueda con el término “Lipofuscinosis Neuronal Ceroideas” en cada una de las bases de datos.

Con el fin de ampliar la búsqueda para lograr unos resultados más amplios con respecto al objetivo del trabajo, se hizo una segunda búsqueda con los términos “Enfermedad Neurodegenerativa” OR “Enfermedades Raras” haciendo uso del operador booleano “OR”. Posteriormente, se ha empleado el operador booleano “AND” para acotar la búsqueda a pacientes pediátricos con el término “Pediatria” quedando la siguiente estrategia de búsqueda: (“Enfermedad Neurodegenerativa” OR “Enfermedades Raras”) AND “Pediatria”. Por último, se ha empleado el operador booleano “AND” para realizar la combinación de los términos mencionados con: “Recursos en Salud”, “Economía”, “Manejo de la Enfermedad”, “Afrontamiento”, “Cuidados Paliativos”, “Cuidadores”, “Enfermería” y “Gestor de Casos”.

Para el segundo objetivo, también se hizo uso del operador booleano “OR” (“Cerliponasa Alfa” OR “Infusiones intraventriculares”) para ampliar la búsqueda, y esta se ha combinado mediante “AND” con los siguientes descriptores: “Cuidados de Enfermería”, “Rol de Enfermería” y “Manejo de atención al paciente”.

Para el cribado de los diferentes documentos encontrados se contemplaron como criterios de inclusión que los artículos estén comprendidos entre el 2012-2022, el idioma inglés o español y que incluya palabras clave como la CLN2 o su tratamiento, así como que los resúmenes tuvieran relación con la enfermería, y que los documentos, tras su lectura completa, se

correlacionaran con alguno de los objetivos de este trabajo. Como criterios de exclusión se plantearon aquellos artículos enfocados en personas mayores de 18 años y aquellos dirigidos a profesionales sanitarios que no fueran enfermeras.

En el Anexo I se presenta el diagrama de flujo en el que se muestran las estrategias de búsqueda utilizadas en cada una de las bases de datos, así como las construcciones semánticas empleadas, incluyendo el número de artículos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión mencionados. Además, ilustra el proceso de reducción y selección de artículo atendiendo a los siguientes criterios:

- Publicaciones duplicadas
- El contenido del resumen no responde a los objetivos planteados
- Trata de otras enfermedades
- No humanos

RESULTADOS

Tras completar la búsqueda, se identificó un total de 293 artículos de los que fueron seleccionados 29 que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. En el Anexo II se presentan las características de los estudios incluidos en la revisión.

Los artículos escogidos tienen diversa procedencia geográfica, lo que ha permitido reflejar la diferente visión del tema a tratar en varios países. Más de la mitad de los artículos (52%) son americanos, siendo la mayor parte de EEUU. Más de un 34% proceden de Europa, siendo más de la mitad de ellos de Inglaterra, Alemania y Países Bajos. También se han recogido artículos de países como China y Nueva Zelanda. En cambio, no se han encontrado artículos de países de ingresos bajos o medios.

Respecto a la tipología del diseño, un 52% de los artículos son estudios clínicos, mayormente longitudinales; y un 48% son revisiones narrativas. En cuanto a la temática, más de un 80% de los artículos tratan sobre las diversas estrategias de tratamiento de la CLN2, y cerca de un 18% están relacionados con la terapia intracerebroventricular de la cerliponasa alfa.

La revisión de los documentos generó dos categorías de análisis en relación con los objetivos planteados: un abordaje social-sanitario centrado en los cuidados multidisciplinarios y un abordaje farmacológico dirigido a la administración de cerliponasa alfa a través de dispositivos ICV.

[Cuidados desde un enfoque multidisciplinar para el paciente pediátrico con CLN2](#)

El manejo de la lipofuscinosis neuronal ceroidea es complejo, por ello, los pacientes requieren una amplia atención médica multidisciplinaria debido a los abundantes síntomas y rápido deterioro funcional. Además, debe guiarse por los principios de los cuidados paliativos pediátricos mediante un enfoque holístico (32).

William RE et al. (32) aseguran que los objetivos de tratamiento de la CLN2 deben evolucionar al mismo tiempo que la enfermedad progresa, es decir, reevaluar los objetivos del tratamiento a lo largo del curso de la enfermedad. En la fase temprana de la enfermedad, los objetivos van dirigidos a mantener la funcionalidad el mayor tiempo posible; mientras que en la fase tardía, los objetivos evolucionan hacia el mantenimiento de la calidad de vida y el control del dolor, a medida que se pierde la funcionalidad. Del mismo modo, comprender las necesidades de las familias en el amplio espectro asistencial puede marcar la diferencia en las estrategias de tratamiento específicas de la CLN2 (32).

Dada la variedad de síntomas que experimentan los niños a lo largo del curso de la enfermedad, se han identificado las siguientes estrategias para el tratamiento a largo plazo:

➤ Control de las convulsiones

Durante el progreso de la enfermedad, el niño puede experimentar convulsiones de diversa índole: mioclónicas, tónicas, atónicas, de ausencia y tónico-clónicas. El objetivo es alcanzar un control suficiente de estas para favorecer la capacidad funcional, equilibrando los efectos secundarios. Para ello, es importante reducir al mínimo la repercusión de las convulsiones en el bienestar del niño, disminuir las convulsiones muy discapacitantes y potencialmente mortales, y mantener la calidad de vida (33).

Ortiz J et al. (33) recomiendan usar el menor número de medicamentos posibles y usar fármacos antiepilépticos con precaución, ya que algunos como la carbamazepina y la fenitoína pueden exacerbar los síntomas de la CLN2. Generalmente el fármaco de primera línea para tratar las convulsiones es el valproato, pero se ha comprobado que en las últimas etapas de la enfermedad agudiza la distonía. También se propuso la aplicación del cannabis en pediatría y epileptología, ya que puede ser útil para reducir la espasticidad, mejorar la distonía y aumentar la iniciativa y el interés por el entorno, además de ser anticonvulsivo (33). En cambio, Ozarowski M et al. (34) han demostrado que el compuesto cannabidiol tiene menos efectos secundarios y es más eficaz en enfermedades neurológicas. En 2021, Georgiou F et al. (35) publican un artículo en el que muestra evidencia del uso combinado de CBD (cannabidiol) y THC (tetrahidrocannabinol).

No obstante, lo más importante es reevaluar la medicación de manera regular, especialmente cuando hay síntomas nuevos o un cambio en el patrón de las convulsiones (33).

➤ Control de los trastornos del movimiento

El trastorno más destacado que se observa en la CLN2 es la mioclonía, otros son la distonía y la espasticidad. La fisioterapia puede contribuir a facilitar el movimiento y a mantener la función muscular (32). El objetivo es disminuir la intensidad y la frecuencia de los síntomas neurológicos, mantener la amplitud de movimiento, la postura y la función, prevenir el dolor y mantener la calidad de vida. El uso de fármacos también puede ser útil, y entre ellos se recomiendan relajantes musculares (baclofeno, la tizanidina), benzodiacepinas, barbitúricos (fenobarbital) y anticonvulsivos (levetiracetam, pregabalina)(33).

➤ Fisioterapia y terapia ocupacional

Las habilidades motoras es otra de las capacidades que se van perdiendo con el avance de la enfermedad. Para evitar dolor y contracciones articulares se recomienda que el niño asista a terapias físicas y ocupacionales un par de veces a la semana. El objetivo es mantener la función y la independencia el mayor tiempo posible, así como prevenir o retrasar las complicaciones (32). Para ello, estas terapias se adaptarán a las habilidades del niño y a los objetivos de la familia, integrando a esta última en las rutinas diarias del niño como son la postura y ejercicios que la ejercitan.

Por otro lado, William RE et al. (32) recomiendan el uso temprano de dispositivos adaptativos tales como silla de terapia, dispositivos para mantenerse de pie y ortesis.

➤ Respiratorio

Los problemas respiratorios suelen aparecer al final de la enfermedad y pueden convertirse en una amenaza para la vida del niño. Por ello, se recomiendan intervenciones preventivas como son las vacunas. Se aconseja que tanto el niño como su familia se vacune contra cualquier enfermedad respiratoria para disminuir el riesgo de contracción viral del paciente (antineumocócica, antigripal, covid-19...).

Además, la fisioterapia vuelve a jugar un papel importante en el manejo respiratorio ayudando con intervenciones manuales para mejorar la función pulmonar (32).

➤ Tratamiento nutricional y gastrointestinal

Nangia S et al. (36) han demostrado en su artículo que la dieta cetogénica (KD) es efectiva en el tratamiento de múltiples tipos de convulsiones y síndromes de epilepsia. Es importante considerar la dieta al inicio del tratamiento.

Por su parte, Williams RE et al. (32) recomiendan evaluar frecuentemente la deglución mientras se alimenta al niño por vía oral. Esto es debido a la dificultad para tragar que va surgiendo con el transcurso de la enfermedad hasta el punto de existir riesgo de aspiración. Cuando el riesgo de aspiración sea alto es preferible optar por la alimentación con sonda, al igual que si se observa que el niño no puede tragar o tiene problemas para comer, si pierde peso o tiene carencias nutricionales, y si la familia tiene problemas para alimentar al niño. Llegados a este punto, va a ser necesario educar a los padres sobre el cuidado de la sonda de gastrostomía en el hogar y la alimentación enteral, y sobre todo, concienciarlos de que la alimentación por sonda no significa la etapa final de la enfermedad (32).

El objetivo es mantener una ingesta energética e hídrica adecuada para satisfacer las necesidades nutricionales. En algunos casos, se precisan alimentos enriquecidos o suplementos dietéticos, pero hay que tener en cuenta que estos alimentos enriquecidos con alto contenido calórico pueden no tolerarse bien y provocar diarrea (36).

Por otro lado, la insuficiencia cardiorrespiratoria y la sepsis secundaria a neumonía por aspiración son causas comunes de muerte en estos niños, por lo que el manejo de las secreciones es fundamental, así como enseñar a los padres a reconocer los primeros signos de disfunción orofaríngea (tos, asfíxia, dificultad respiratoria). Esto conlleva a la formación de cúmulo de secreciones en la parte posterior de la garganta y posterior babeo de la boca que va a comprometer la calidad de vida del niño. Puede tratarse con anticolinérgicos de manera escalonada, aunque estos van a acarrear efectos secundarios como estreñimiento y retención urinaria (32).

➤ Foniatría

Como hemos mencionado anteriormente, las habilidades de deglución y alimentación también se van perdiendo, y por ende las habilidades de comunicación. Por ello, es importante que participen en terapias miofuncionales del habla u orofaciales, al igual que emplear métodos de comunicación alternativos tales como símbolos y gestos (32).

➤ Estrategias de tratamiento del dolor

Cuando los niños con CLN2 empiezan a tener problemas en el lenguaje es muy difícil diferenciar el dolor de otras causas de incomodidad. El dolor puede venir de múltiples orígenes (musculoesquelético, gastrointestinal, dolor de cabeza, dolor de la vida diaria) y con una intensidad significativa (32). Por ello, es muy importante determinar el origen del mismo para proporcionar un tratamiento eficaz. Siempre se puede recurrir al tratamiento farmacológico mediante analgésicos, pero es mejor considerar el uso del tratamiento no farmacológico para combatir el dolor. Por ejemplo, a través de ayudas para posicionarse, manta de calor, fisioterapia o con fentanilo transdérmico como sugiere Barney CC (37).

Dada la falta de comunicación del niño, se debe comentar el dolor con los padres y considerar la posibilidad de usar instrumentos de evaluación, como por ejemplo la escala de observación del dolor de Batten (BOPS), tal y como indica Breau LM en su artículo (38). BOPS puede ser una medida útil para los cuidadores y proveedores de atención médica para determinar cuándo una persona con NCL tiene dolor y proporcionar una justificación para el manejo analgésico.

➤ Sueño y descanso

Los niños con lipofuscinosis ceroides neuronal tienen una alta carga de alteraciones del sueño que a su vez afecta negativamente el control de las convulsiones y exacerba las deficiencias conductuales y cognitivas. El miedo, el comportamiento agresivo, la depresión y las alucinaciones también dificultan el sueño en estos niños, tal y como indican Schulz et al. en su artículo (39).

Lehwald LM et al. (40) proponen una herramienta de detección de alteraciones de sueño que se asocia con la aparición de convulsiones y pérdida de la visión: Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ). Esta escala clasifica ocho dominios clave del sueño en subescalas: resistencia a la hora de acostarse, retraso en el inicio del sueño, duración del sueño, ansiedad del sueño, vigilia nocturna, parasomnias, trastornos respiratorios del sueño (SDB) y somnolencia diurna. El mismo autor también recomienda el uso de un polisomnograma nocturno para detectar anomalías e incluso para identificar un problema tratable de los niños que roncan. Por último, este autor propone evaluar los síntomas de piernas inquietas para identificar esta contribución poco reconocida y tratable a la alteración del sueño.

En cuanto a las intervenciones para ayudar al niño a conciliar el sueño, Abdelgadir IS et al. (41) aseguran que la melatonina es segura y eficaz para mejorar el sueño, aunque Hatonen T et al. (42) afirman todo lo contrario en su estudio con placebos y melatonina.

➤ Disfunción visual

La degeneración retiniana es otra manifestación característica de la CLN2 (43). Esta comienza a nivel de la retina externa y progresa desde la mácula central hacia la periferia dando como resultado una atrofia retiniana generalizada y conduce, en combinación con el deterioro de la vía visual del SNC, a la pérdida de la visión. Orlin A et al. (43) han demostrado que el espectro de manifestaciones oculares asociadas a CLN2 se correlaciona con el avance de la edad y el deterioro de la función neurológica.

A día de hoy no se conocen intervenciones para tratar estas manifestaciones oftalmológicas, pero sí herramientas para detectar cambios en la retina (tomografía de coherencia óptica).

➤ Cardiología

Se han confirmado anomalías cardíacas debido a la acumulación lisosomal en el tejido cardíaco. Entre las complicaciones cardíacas, Fukumura S et al. (44) incluyen hipertrofia ventricular, bradicardia sinusal, fibrilación auricular y taquicardia supraventricular y

ventricular. Por ello, se recomiendan evaluaciones continuas de cardiología para diagnosticar de manera temprana cualquier anomalía y poder tratarla con tiempo.

➤ Integración en la comunidad y apoyo familiar

Es fundamental que los niños con CLN2 continúen con la asistencia escolar para fomentar su interacción social, se relacione con otros niños y se beneficie de experiencias educativas y sensoriales. En estos niños, Johnson TB et al. (45) plantean un modelo educativo centrado en el mantenimiento de las capacidades funcionales en lugar de adquirir otras nuevas.

Por otro lado, la unidad familiar se ve profundamente afectada dado el estrés significativo, los desafíos sociales y la tensión financiera que tienen que sobrellevar. Se debe reconocer el impacto de la enfermedad en los padres y hermanos, identificar las intervenciones y los servicios apropiados y comunicarse y escuchar a los miembros de la familia con sensibilidad y compasión (46). También se pueden ofrecer grupos de apoyo para facilitar la prestación de servicios, ayuda financiera o subvenciones; tal y como explican Blicek EA et al. (47). Tanto los pacientes con CLN2 como las familias pueden ponerse en contacto con la comunidad con enfermedad de Batten o con enfermedades raras para tener acceso a apoyo y recursos útiles (48). Actualmente existen dos grandes asociaciones para las familias, los cuidadores y los profesionales sanitarios responsables de niños, jóvenes y adultos que padecen la enfermedad de Batten: “Batten Disease Family Association” y “Batten Disease Support and Research Association”, cuya finalidad consiste en proporcionar apoyo, aumentar la concienciación y financiar la investigación de tratamientos potenciales y, en último término, de una curación. Las organizaciones con alcance mundial pueden poner en contacto las familias con grupos locales y proporcionar información sobre cualquier tipo de CLN (48).

También se debe ofrecer asesoramiento genético y de planificación familiar a los miembros de la familia, evaluando el riesgo genético para hermanos, embarazos posteriores y parientes de primer grado (32).

➤ Cuidados paliativos

En primer lugar, el manejo de la enfermedad CLN2 debe guiarse por las normas y directrices de la Red Internacional de Cuidados Paliativos Infantiles (International Children’s Palliative Care Network) con un enfoque holístico por un equipo multidisciplinario para abordar y manejar todos los síntomas de la enfermedad para apoyar tanto al paciente como a sus familias (49). La atención integral debe evolucionar a medida que avanza la enfermedad para adaptarse a las necesidades del niño y sus padres en cada fase de la enfermedad.

Tal y como confirman Kohlschütter A et al. (50) la última fase es la más dura para los padres debido a la multitud de síntomas que tiene el niño y los sistemas corporales que han sido afectados por el transcurso de la enfermedad. Por ello, el equipo de cuidados paliativos debe participar brindando apoyo al duelo a las familias y ofreciendo servicios domiciliarios cuando sea preciso. Los “cuidados al final de la vida” van a incluir objetivos como la comodidad del paciente y la reducción del dolor y la ansiedad, aspectos muy importantes además de la prevención de complicaciones secundarias, como úlceras por decúbito, atrofia muscular y neumonía por aspiración (50).

Por último, Akard FT et al. (51) reconocen que se necesita más investigación para continuar avanzando en la ciencia de los cuidados de enfermería paliativos pediátricos, con el objetivo de perfeccionar la comprensión enfermera para mejorar la vida y disminuir el sufrimiento de estos niños vulnerables y sus familias. Es necesario una mayor formación de todos los profesionales en cuidados paliativos pediátricos, ya que esta falta de capacitación interprofesional, les lleva a no participar en conversaciones con las familias sobre el diagnóstico y el pronóstico del paciente, y posterior desesperanza de los padres.

➤ Enfermera gestora de casos

NNNConsult incluye la intervención enfermera NIC [7320]: gestión de casos definida como “coordinar la asistencia y defensa de individuos concretos, y poblaciones de pacientes en diversos contextos para reducir costes, disminuir el uso de recursos, mejorar la calidad de la asistencia sanitaria y conseguir los resultados deseados” (52).

Entre las actividades que se pueden aplicar en nuestro contexto se encuentran las siguientes:

- Identificar a los pacientes con CLN2 para que puedan beneficiarse de la gestión de casos, dado el alto coste y riesgo que presentan (captación activa).
- Desarrollar relaciones y habilidades comunicativas con el paciente y la familia, tratándolos con dignidad y respeto, así como procurando la confidencialidad y la intimidad.
- Valorar el estado físico y mental, la capacidad funcional, los sistemas formales e informales de apoyo, los recursos económicos y las condiciones del entorno del paciente, según sea necesario. De esta manera, se podrá determinar el plan del tratamiento con los recursos disponibles (valoración integral e individualizada, e identificación de necesidades y recursos).

- Coordinar la asistencia con otros proveedores de atención sanitaria: enfermeras, médicos, trabajadores sociales, fisioterapeutas, nutricionistas, logopedas... (planificación y coordinación).
- Facilitar el acceso a servicios sanitarios y sociales necesarios, y proporcionar asistencia directa según las necesidades.
- En cuanto a la familia (padres y/o cuidadores): explicarles el papel de gestor de casos, obtener su permiso para incluir al niño en un programa de gestión de casos, determinar el plan del tratamiento con los recursos que dispongan y explicarles las vías clínicas individualizadas. A su vez, determinar los resultados que deben obtenerse con la aportación de la familia, enseñarles la importancia del autocuidado y fomentar actividades de toma de decisiones adecuadas en la familia. Es importante, guiar a la familia a través del sistema sanitario y notificar cualquier cambio en el servicio.

La enfermera gestora de casos se confunde en muchas ocasiones con la enfermera de enlace o enfermera de práctica avanzada, ya que son consideradas como un mismo profesional al realizar funciones comunes (53). En la Tabla 2 (Anexo 3) se presentan los aspectos más significativos relacionados con las funciones que comparten cada una de ellas.

- La **enfermera gestora de casos** lleva a cabo funciones como son la captación activa para recibir atención domiciliaria, la valoración integral e individualizada, la planificación, la identificación de necesidades y recursos, la coordinación y la monitorización de los servicios. Por otro lado, también se encarga de elaborar planes de educación, de la transición del paciente para facilitar la adaptación a una nueva situación y del seguimiento para asegurar la continuidad de los cuidados. Y por último, la enseñanza del concepto de automanejo que permite lograr las metas establecidas en los planes de acción.
- La **enfermera de enlace** destaca por su coordinación y buena comunicación con los distintos profesionales sanitarios, médicos de cabecera y servicios comunitarios. De esta manera, conocen qué servicio sanitario es el más útil para cada paciente y reducen el trabajo de los médicos de cabecera al no disponer de tiempo suficiente para llevar a cabo estas tareas de manera eficaz.
- La **enfermera de práctica avanzada** se diferencia de las anteriores por el desarrollo de un liderazgo clínico y profesional, y por la adquisición de autonomía en la toma de decisiones complejas, basadas en evidencia e investigación. Realiza actividades de

práctica clínica avanzada y gestión de cuidados (de calidad, seguridad y sostenibilidad) e imparte acciones formativas de cuidados avanzados (docencia y formación continuada) a personal sanitario y no sanitario mediante funciones de consultoría. Proporciona Educación Para la Salud estableciendo un cambio hacia un sistema sanitario más orientado al paciente, reduciendo la carga de enfermedad en el paciente y en la familia.

No obstante, cada una de ellas desempeña funciones diferentes, lo que hace que las tres juntas desempeñen un papel fundamental. Estas tres figuras de enfermería en la atención a las personas con CLN2 aportarían beneficios como educación, asignación de recursos comunitarios, continuidad de la atención y reducción de costes.

Del mismo modo, estos tres roles mejoran los resultados de salud de los pacientes dado que promueven el autocuidado y potencian su autonomía. Esto repercute en la satisfacción de los cuidadores, ya que disminuye la sobrecarga de los familiares que participan en el cuidado (53).

Gray FC et al. (53) describe dos áreas principales de trabajo que desarrolla la enfermera gestora de casos: la gestión de recursos asistenciales y la gestión de cuidados. La primera se encarga de la gestión proactiva de pacientes mediante el uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación (historia clínica informatizada) y de proporcionar citas con diferentes profesionales y las pruebas diagnósticas antes de la primera visita a un especialista. La segunda área va dirigida a realizar planes integrales e individualizados, ofrecer soporte emocional y un acompañamiento durante todo el proceso de enfermedad y coordinar con los distintos servicios mencionados.

Thomas JE et al. (54) aseguran que las enfermeras gestoras de casos juegan un papel central para todos los profesionales involucrados en el proceso de la enfermedad; y cuando no han asumido este rol, se aprecia una baja eficacia, eficiencia y efectividad de los cuidados. Esto se debe a que las enfermeras gestoras de casos, al constituir un enlace entre la Atención Especializada y la Atención Primaria, participan en sesiones sobre el seguimiento de los pacientes, toma de decisiones y planificación del alta hospitalaria. También se coordinan con los trabajadores sociales para establecer los recursos comunitarios más adecuados para cada paciente y con los servicios sociales para la atención en el domicilio.

Por su parte, Fraile Bravo M et al. (55) afirma que, a pesar de los diferentes roles que asumen las enfermeras en función del país y sus necesidades, la gestión de casos tiene una serie de características comunes a todos los modelos existentes: la garantía de continuidad de cuidados referidos a la persona, al cuidador y al entorno; la coordinación e integración de asistencia internivel e interprofesional; la prestación de cuidados de alta complejidad; y el trabajo multidisciplinar y en equipo que garantice la continuidad asistencial. Existe una barrera clave para la consolidación de la labor permanente de esta figura, que, en este caso, es la falta de un marco legal y retributivo aportado por la administración. Además, es necesario definir con mayor exactitud este rol profesional, ya que debido a la ambigüedad y los conflictos dentro de la propia enfermería por ser un rol especializado, hace que las competencias y las funciones de este profesional no queden bien definidas.

A esto se le suma que, en muchas ocasiones, el colectivo médico no acepta la implementación de este tipo de rol, puesto que consideran que existe una amenaza para realizar una atención continuada de sus pacientes o una posible pérdida de poder para gestionar ellos mismos el recorrido de sus pacientes (55).

Y por último, es necesaria una mayor coordinación y coliderazgo de los diferentes profesionales, así como la incorporación de estrategias políticas, de las organizaciones y de los profesionales (55).

➤ Coste económico

Según Fundación Gaspar Casal (56), las Enfermedades Raras como es la CLN2 tienen una prevalencia baja y deben de ser abordadas desde un punto de vista acorde a su propia realidad. Los medicamentos que se precisan en la CLN2 al igual que en el resto de enfermedades raras son denominados “medicamentos huérfanos”. Commission of the European Communities es la encargada de designar un principio activo como “medicamento huérfano” (57).

Los precios de estos medicamentos huérfanos se fijan en base a un cúmulo de conceptos como: la eficacia de dichos fármacos, la sostenibilidad del sistema de salud o la prevalencia de la indicación autorizada. La Unión Europea emplea un modelo uniforme enfocado a este campo de las Enfermedades Raras, mediante una perspectiva integral y de múltipaís, y Programas de Uso Compasivo (CUPs), lo que permite acceder gratuitamente y a corto plazo a los medicamentos a los países que conforman la UE (57).

Young et al. (58) comparan los precios de los medicamentos huérfanos entre países del continente europeo y revelan que los países con precios más caros fueron España (1.07 más

caro) y Francia (1.13 más cara) y los más económicos están en Suecia (0.99) y Noruega (0.88). Esta diferencias de precios entre los países se debe a que no hay un consenso a la hora de establecer los precios de los medicamentos huérfanos. Esta desigualdad también se debe a las políticas que tiene cada país en cuanto a las Enfermedades Raras, ya que en base a ellas cada país ajusta un precio diferente.

No obstante, se puede apreciar que los precios de los medicamentos huérfanos son altos en comparación con el resto de los fármacos en todos los países de la UE. En cambio, en España, los criterios de fijación de precios son los mismos tanto para enfermedades raras como para enfermedades más prevalentes, pero a pesar de ello siguen siendo elevados. Además, el acceso a los medicamentos huérfanos se hace complejo en España debido a que transcurre mucho tiempo desde que un principio activo recibe la denominación de “medicamento huérfano” hasta que se dispone de él de una forma continua en el mercado del país (58).

Por último, la financiación de los proyectos de investigación es escasa, ya que tal y como concluye Castillo-Esparcia A et al. (59), a pesar de que hay una mayor visibilidad de las fundaciones de Enfermedades Raras en los medios de comunicación, esto solo hace que incrementen sus miembros pero no sus donaciones para invertir en investigación. Además, existe poca cobertura legal y la población de las enfermedades raras se encuentra muy dispersa geográficamente dificulta aún más llevar a cabo ensayos clínicos.

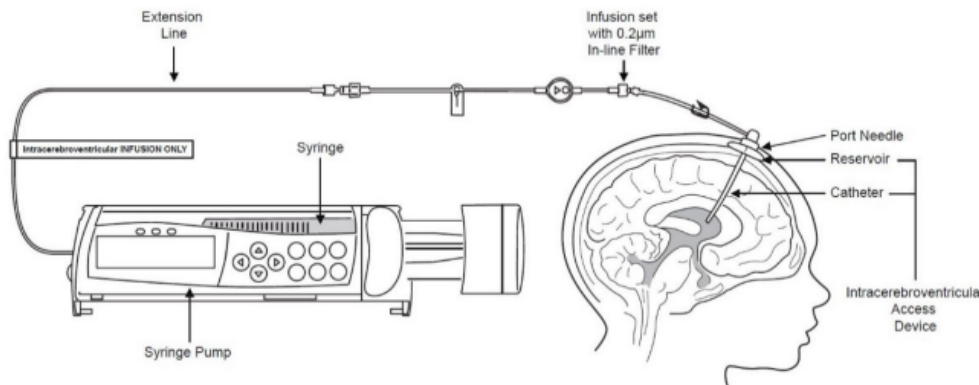
[Buenas prácticas para el uso de dispositivos intracerebroventriculares y administración de cerliponasa alfa.](#)

Como hemos mencionado anteriormente, dado el beneficio clínico de la cerliponasa alfa para reducir la tasa de disminución de la función motora y del lenguaje, es considerada la primera línea de tratamiento en pacientes con CLN2 (25). No obstante, Specchio N et al. (60) aseguran que se están estudiando y desarrollando otras estrategias para tratar la enfermedad CLN2; entre ellas: la terapia génica, la terapia con células madre, la inmunomodulación y el uso de medicamentos que regulan al alza la función de los lisosomas.

La cerliponasa alfa fue desarrollada por BioMarin Pharmaceutical Inc. y se aprobó en los EE. UU. y Europa en 2017. Desde entonces, se busca una comprensión más profunda de los efectos a largo plazo y el impacto en la prolongación de la vida de los pacientes (26).

Como se ha mencionado en las primeras páginas, la administración de esta enzima se hace mediante perfusión intracerebroventricular (ICV) a través de una bomba de jeringa programable a una velocidad constante de 2,5 ml/hora (26). Para ello, debe implantarse por vía quirúrgica un dispositivo (“Ommaya”) justo debajo del cuero cabelludo tal y como se ilustra en la figura 2.

FIGURA 2: Configuración del sistema de perfusión



Fuente: BioMarin International Limited (26).

El medicamento se infunde directamente en el cerebro para evitar la barrera hematoencefálica, una barrera protectora que separa el torrente sanguíneo del cerebro y evita que sustancias como los medicamentos entren en el tejido cerebral (26).

La cerliponasa alfa sólo debe administrarse en un entorno hospitalario y a cargo de un profesional sanitario debidamente formado y con conocimiento sobre la administración intracerebroventricular. Se realiza empleando una técnica aséptica para reducir el riesgo de infección. Schwering C et al. (61) proponen en su artículo medidas importantes para minimizar el riesgo de infección del dispositivo, ya que una infección en esta zona tan comprometedoras va a precisar intervenciones neuroquirúrgicas para la explantación del dispositivo y la reimplantación de uno nuevo.

Un consejo multidisciplinario de expertos neurocirujanos, especialistas en enfermedades metabólicas pediátricas, oncólogos pediátricos, miembros de los departamentos de higiene y microbiología del hospital y expertos de la farmacia del hospital, desarrollaron varias pautas (61):

1. Preparación del material

Los materiales para el personal sanitario consisten en los siguientes: gorro y mascarilla para el médico y la enfermera, bata quirúrgica de un solo uso para el médico y guantes estériles para ambos.

El procedimiento para la punción del dispositivo se realiza de forma estéril y es función del médico.

En cuanto a los materiales para la preparación y aplicación de la terapia, son los siguientes:

- Paño/campo estéril
- Gasas estériles
- Desinfectante para la piel
- Aguja “Port-a-cath” (aguja Huber sin núcleo): para garantizar un mejor ajuste y fijación durante el tiempo de infusión
- Jeringa perfusora de 50cc que contiene la solución reconstituida de cerliponasa alfa.
- Jeringas de 2cc y 5 cc:
 - La jeringa de 2cc se conecta a la aguja para extraer 1cc de líquido cefalorraquídeo y así comprobar la correcta inserción de la aguja y la permeabilidad del catéter en la punción. El líquido cefalorraquídeo extraído se utiliza para cultivos bacterianos a fin de detectar infecciones asintomáticas del dispositivo, ya que corresponde a la porción de líquido procedente directamente del dispositivo.
 - La jeringa de 5cc se conecta seguidamente para extraer de nuevo líquido cefalorraquídeo. Este se cultiva utilizando un frasco de hemocultivo pediátrico y se incuba durante una semana para facilitar la detección de microorganismos exigentes. En ensayos clínicos, se ha comprobado un aumento o disminución significativa de las proteínas en el líquido cerebral.
- 2 líneas de infusión conectadas con filtro: se conectan a su vez a la jeringa de cerliponasa alfa
- Vendaje para fijar la aguja: comenzando por la frente hacia el cuello, envolviendo dos veces alrededor de la barbilla.

2. Preparación del paciente

Dos días antes del tratamiento, los padres o cuidadores del niño deben depilar la zona de punción de la piel usando una crema depilatoria con el objetivo de prevenir infecciones y el desplazamiento de la aguja (ya que se fija mejor), y para mejorar la visión y la palpación del sitio de punción. Varios estudios muestran controversia en utilizar crema depilatoria debido al potencial de abrasiones en la piel, y optan por una cortadora de cabello eléctrica (62).

Una hora antes del procedimiento, se debe aplicar crema de lidocaína para reducir el dolor de la punción y así aumentar la conformidad del paciente.

El mismo día del tratamiento, se hará también un examen físico al paciente posponiendo a aquellos que presenten fiebre, ya que interferiría en la interpretación de cualquier reacción alérgica o infección del dispositivo. Otra razón por la que se puede retrasar la terapia es la falta de integridad de la piel, así como edema o eritema. Por ello, es importante comprobar el estado de la zona de la piel donde está ubicado el dispositivo (61).

Por último, se debe tratar previamente al paciente (30 minutos antes) con antihistamínicos para prevenir cualquier tipo de reacción alérgica. En caso de presentarlas, se premedicará también con un corticosteroide y un fármaco antipirético (62).

3. Punción del dispositivo

Esta función, como se ha mencionado anteriormente, recae sobre el médico. El papel de enfermería consiste en primer lugar, asistir al médico, y en segundo lugar y no menos importante, controlar las constantes vitales del paciente: presión arterial, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura. Estas serán tomadas cada 30 minutos y cada 4 horas durante el siguiente período de 24 horas (62).

Además, se preparará una jeringa con líquido cefalorraquídeo artificial o solución salina sin conservantes que reemplazará a la jeringa con la cerliponasa alfa para garantizar la administración completa del fármaco, así como lavar el tubo, el reservorio y la cánula interna (62).

➤ Reacciones adversas

En la revisión de Slave I et al. (63) revelan que las tasas de complicaciones asociadas con el dispositivo son variables y pueden llegar al 33 % para las complicaciones no infecciosas y al 27 % para las complicaciones infecciosas. Esto se debe a la falta de consenso y de protocolos sobre las mejores prácticas de uso del dispositivo (64). De todas formas, existe una Estrategia del Ministerio de Sanidad para el Abordaje de las Enfermedades Raras que podría ser una guía para la elaboración de protocolos o guías clínicas en nuestro entorno (65).

La principal reacción adversa que sucede con este dispositivo es su **infección**. El cuadro clínico que aparece consta de fiebre, dolor de cabeza y vómitos. La infección se produce por la presencia de bacterias en el líquido cefalorraquídeo, siendo las más comunes *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus capitis* y *Cutibacterium acnes*.

El tratamiento de la infección consiste en la terapia antibiótica intravenosa (vancomicina y ceftriaxona) durante 10-14 días y la retirada del dispositivo. La reimplantación de un nuevo dispositivo depende de la duración del tratamiento con antibióticos o hasta después de al menos 3 LCR negativos consecutivos. Se puede colocar en el mismo lado o en el contralateral (63).

De los Reyes E et al. (66) aseguran que una combinación de clorhexidina y yodopovidona para la antisepsia preoperatoria reduce la incidencia de infecciones del sitio quirúrgico y las colonizaciones bacterianas

Otra reacción adversa que puede darse con este dispositivo es la **reacción de hipersensibilidad**. El cuadro clínico que aparece es igual que al de la infección, a diferencia que en la hipersensibilidad se suman otros síntomas como taquicardia y enrojecimiento de la piel. Para diferenciar correctamente si se trata de una reacción de infección o de hipersensibilidad, se debe realizar un cultivo de líquido cefalorraquídeo bacteriano antes de cada terapia o bien, verificar la inmunoglobulina E total elevada (63).

El tratamiento de la hipersensibilidad consiste en la administración de ibuprofeno o paracetamol para la fiebre, y prednisolona o dexametasona como tratamiento antialérgico.

Puede ser necesario plantearse ajustar la dosis en los pacientes que puedan no tolerar la perfusión. Se puede disminuir la dosis en un 50% y/o reducir la velocidad de la perfusión. En caso de que se interrumpa la perfusión debido a una reacción de hipersensibilidad, se debe reiniciar con una velocidad equivalente a aproximadamente la mitad de la velocidad de perfusión inicial con la que se produjo la reacción de hipersensibilidad (61).

El **desprendimiento de la aguja** es otra de las reacciones adversas que pueden darse debido a los movimientos del paciente. Los trastornos del movimiento en pacientes con CLN2 son muy comunes y pueden provocar el desplazamiento de la aguja, hemorragia intracerebral o fugas de LCR subcutáneo. Se ha comprobado que un vendaje eficaz puede reducir el número de desprendimientos de la aguja. Y en caso de desconexión del catéter, se debe interrumpir la infusión y en ningún caso reinsertar la aguja ni reiniciar la infusión dada la pérdida de esterilidad (61).

Durante la administración de fármacos ICV con un gran volumen, se debe extraer previamente LCR para evitar la sobrecarga de volumen y el **aumento de la presión intracraneal**. Los signos de un posible aumento de la presión intracraneal son cefalea, náuseas, vómitos o estado mental disminuido. En estos casos, se debe interrumpir o reducir la velocidad de la perfusión (61).

Por último, en el estudio de casos de Schulz A et al. (66) presentan otros efectos adversos menos comunes como convulsiones, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, rinitis y problemas con la actividad eléctrica del corazón. Para prevenir estas últimas, se comprobará si hay actividad eléctrica cardíaca anormal cada seis meses, mientras que en pacientes con antecedentes de bradicardia, trastorno de la conducción o una cardiopatía estructural se debe efectuar una monitorización electrocardiográfica (ECG) durante la perfusión.

➤ El papel de Enfermería

A pesar de ser un papel muy importante, no hay literatura existente que relacione la enfermería con las terapias intracerebroventriculares. Ningún autor de los artículos anteriores menciona, por ejemplo, la labor de apoyo de enfermería a la familia o al niño.

Tras mi experiencia en las prácticas, he comprobado que enfermería juega un papel esencial ofreciendo programas de formación dirigidos a la familia en materia de cuidados y autocuidados, así como en prevención de las situaciones de dependencia. Es muy importante también apoyar la adaptación de los padres a la nueva situación del niño: se le va a insertar al niño un dispositivo debajo del cuero cabelludo el cual va a requerir cuidados y ciertos conocimientos de los padres para detectar cualquier signo de infección.

Por otro lado, la educación es otra intervención enfermera esencial que va a centrarse en la enseñanza y el desarrollo de habilidades en los padres para el cuidado de sus hijos. Las enfermeras les explicarán a la familia el funcionamiento del Ommaya, en qué consiste, los cuidados y la vigilancia que requiere, cómo es el procedimiento de administración de cerliponasa alfa y qué resultados y mejoría van a ir apreciando en su hijo.

Por último, es importante prestar apoyo emocional a los padres a través de actividades de relajación o distracción y enseñándoles estrategias para hacer frente a la ansiedad y el estrés. Y son los profesionales de enfermería los encargados de caracterizar esta atención de los padres y, a su vez, del niño, por unos cuidados humanizados que vayan más allá de la simple ejecución de tareas y que se basen en un Modelo de Cuidado Centrado en la Familia.

DISCUSIÓN

Durante la realización del trabajo, se han encontrado una serie de limitaciones como la escasa literatura científica en cuanto a la enfermedad Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

En cuanto a aspectos metodológicos, se han encontrado muy pocos resultados de la enfermedad en la mayoría de las bases de datos; Pubmed y Cinahl han sido las bases de datos donde más información se ha obtenido de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea (27 y 13 resultados, respectivamente) y, en cambio, en otras como Cuiden no se ha obtenido ningún resultado.

Por esta razón, se amplió la búsqueda con los descriptores Enfermedad Neurodegenerativa, Enfermedades Raras y Pediatría. Pese a ello, existe la posibilidad de que no se hayan encontrado otros documentos también relevantes para los objetivos del trabajo, o que los criterios de selección establecidos para clasificar los resultados sean discutibles. Además, la realización del TFG se ve limitada a un corto período de tiempo, por lo que la información que ha sido hallada a la hora de hacer la revisión bibliográfica es limitada para poder elaborar un informe más detallado de actuación ante pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

Por otro lado, los artículos analizados son revisiones narrativas y estudio de casos en partes iguales que presentan ciertas limitaciones. En cuanto a los estudios de casos, las muestras son pequeñas dado el bajo porcentaje de presencia de la enfermedad, por lo que se obtienen resultados variados. En cuanto a las revisiones narrativas, ofrecen información variada sobre la enfermedad, así como múltiples propuestas de intervención para su bienestar y calidad de vida. Pero ninguna recoge un abordaje más amplio de la enfermedad con miras al futuro y que englobe todas las estrategias a la vez, por lo que se debe conseguir unificar todos los cuidados en un protocolo de actuación.

Otra carencia que se ha podido detectar es que en ningún artículo relacionado con la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea se menciona la importancia de la figura gestora de casos ni de la enfermería en general, la cual juega un papel crucial en la vida de estos pacientes. Por lo tanto, se considera que es un tema en el que hay que profundizar para lograr una mejor conexión y continuidad entre los pacientes y sus familias con los distintos centros especializados.

Otro de los puntos a destacar que se menciona por pocos autores, es la necesidad de una mayor formación de los profesionales sanitarios en el campo de estas enfermedades. Esto permitiría unos diagnósticos más rápidos y un abordaje más integral y precoz. Dado que la incidencia de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea es escasa y especializarse solo en esta enfermedad no tendría mucho sentido, podría incluirse en el grupo de enfermedades neurodegenerativas raras pediátricas y abarcar, como especialización, otras enfermedades con estas características. O bien, se podría ofrecer a las enfermeras que trabajan en unidades con este tipo de pacientes la posibilidad de recibir una formación continuada sobre el tema.

Finalmente, otra limitación que se ha podido observar es la escasa existencia de protocolos de abordaje clínico de estas enfermedades, así como del manejo de dispositivos intracerebroventriculares. Por ello, tal y como evidencian prácticamente todos los autores mencionados en este TFG, se debe fomentar más la investigación y posteriormente creación de protocolos en este campo.

CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES

En la elaboración de este trabajo se ha investigado sobre las distintas estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la Lipofuscinosis Neuronal Ceroida tipo 2. Mediante la indagación en la literatura existente acerca del tema, se ha puesto especial énfasis en las áreas sociosanitaria y farmacéutica de la enfermedad.

A través de dicha bibliografía y teniendo como guía los objetivos propuestos, se han obtenido las siguientes conclusiones:

Con el fin de ofrecer cuidados de calidad a los pacientes pediátricos y sus familias, aparece la necesidad de adoptar una perspectiva de trabajo multidisciplinar formada por profesionales con distintas formaciones académicas y experiencias laborales que operen conjuntamente hacia un objetivo común.

Esta coordinación entre distintos profesionales promueve la necesidad de una figura que planifique, organice, dirija y evalúe la atención del paciente. Esta figura clave es la enfermera gestora de casos, la cual se compromete, además, a generar un clima de trabajo favorable y participativo entre todos los profesionales. Con ello, se garantiza una continuidad asistencial en la calidad de los cuidados que ofrecen bienestar y seguridad al paciente y su familia.

En cuanto a los cuidadores, los padres son los que asumen principalmente la responsabilidad y el manejo de la enfermedad de sus hijos en el día a día, y por ello, precisan también unos cuidados centrados en la familia basados en el apoyo y el acompañamiento. La terapia, los grupos de apoyo, las asociaciones, la enfermería domiciliaria o los hospitales de hospicio son algunas de las opciones de ayuda para padres de hijos con una enfermedad neurodegenerativa rara.

Por otro lado, el tratamiento de la CLN2 con cerliponasa alfa tiene gran repercusión económica al tratarse de un medicamento huérfano. Por ello, sería útil profundizar en líneas futuras de investigación de las políticas que se llevan a cabo para la regulación de los precios de estos medicamentos con el fin de conseguir unificar los precios dentro del actual contexto sanitario en el que nos encontramos.

Por último, se deben establecer protocolos comunes en relación al manejo de los dispositivos intracerebroventriculares necesarios para la administración de la cerliponasa alfa. Este dispositivo puede presentar reacciones adversas de toda índole si no se aplican unos cuidados exhaustivos. Estos cuidados deben llevarse a cabo por profesionales que hayan recibido una formación relacionada a este tipo de dispositivos, así como hacer también partícipe a los padres mediante pautas de cuidado para una mayor duración del dispositivo y evitar efectos secundarios.

En conclusión, el campo de estas enfermedades necesita más avances y desafíos futuros mediante la promoción de un acceso fácil y rápido a los diagnósticos, mayor participación en estudios clínicos, aumentando el número de terapias aprobadas o realizando investigaciones más exhaustivas. Todo ello, con el objetivo de que la calidad de vida de los pacientes con Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea sea cada vez mejor y dar visibilidad a este grupo de patologías que hoy en día siguen siendo grandes desconocidas.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer el esfuerzo, dedicación y trabajo de mi tutora, Azucena Pedraz, por todo el tiempo invertido en correos, correcciones y tutorías que han ayudado a que este trabajo cobrara vida. Gracias por haberse interesado en mi tema a pesar de ser un campo muy desconocido y con poca información. Y sobre todo gracias por todo el apoyo mostrado a lo largo del transcurso del trabajo.

En segundo lugar, gracias a mis padres por todo el apoyo, ayuda y comprensión recibida durante los meses de elaboración de este Trabajo Fin de Grado. Mencionar también a mis amigos, quienes han estado ahí aportando el granito de calma cuando lo he necesitado.

Mi pareja también ha sido un gran apoyo en todo este largo camino, sobre todo gracias Javi por ayudarme con los detalles informáticos que a mí se me escapan.

Por último, agradecer a los enfermeros Antonio y Carlos del Hospital Niño Jesús que fueron los que levantaron el interés en mí sobre este tema. Gracias por haberme brindado la oportunidad de conocer un caso en persona y por vuestra ayuda recibida mandándome todo lo que encontrabais relacionado con la Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Posada M, Martín-Arribas C, Ramírez A, Villaverde A, Abaitua I. Enfermedades raras: Concepto, epidemiología y situación actual en España. Anales Sis San Navarra [Internet]. 2008. [Consultado 13 ene 2022] ; 31(Suppl 2): 9-20. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000400002&lng=es
2. Organización Mundial de la Salud. Rare Diseases International. [Internet]. [Consultado 13 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.rarediseasesinternational.org/es/working-with-the-who/>
3. Federación Española de Enfermedades Raras. [Internet]. [Consultado 13 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.enfermedades-raras.org/enfermedades-raras/conoce-mas-sobre-er/preguntas-frecuentes>
4. Instituto de Investigación y Desarrollo Social de Enfermedades Poco Frecuentes. [Internet]. [Consultado 17 Ene 2022]. Disponible en: <https://www.pocofrecuentes.org/>
5. Miaja, M, de la Rubia, JM. El significado psicológico de las cinco fases propuestas por Kübler Ross mediante las redes semánticas naturales. [Internet]. 2013. Psicooncología, 10(1). Pp. 109-130. [Consultado 19 Ene 2022]. Disponible en: <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/viewFile/41951/39953>
6. Ríos Mazo JC, Muñoz Gómez KV. Experiencia emocional de las madres de pacientes con un trastorno mental. Una perspectiva posracionalista. [Internet]. 2017. [Consultado 25 Ene 2022]. Disponible en: http://bibliotecadigital.iue.edu.co/jspui/bitstream/20.500.12717/344/1/iue_rep_pre_psi_r%C3%ADos_2018_trastorno_mental.pdf

7. Fernández Molina MA et al. Cultura de los Cuidados. Revista de Enfermería y Humanidades. [Internet]. 2019. [Consultado 25 Ene 2022]. 23 (53). Disponible en: https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/91834/8/CultCuid_53.pdf
8. Del Socorro PPM. Lipofuscinosis Neuronal Ceroidea. Publicia. [Internet]. 2014. [Consultado 25 Ene 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001613.htm>
9. Chang CH. Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. Medscape Reference. [Internet]. 2017. [Consultado 25 Ene 2022]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1178391-overview>
10. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. Biochim Biophys Acta. [Internet]. 2013;1832(11):1801-6. [Consultado 2 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602993/>
11. Haltia M. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. Biochim Biophys Acta. [Internet]. 2006 Oct;1762(10):850-6. [Consultado 2 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908122/>
12. Orphanet: Ceroidlipofuscinosis neuronal juvenil. [Internet]. Orpha.net. [Consultado 4 Feb 2022]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=79264&lng=ES
13. Koul R, Al-Futaisi A, Ganesh A, Rangnath Bushnarmuth S. Late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2/Jansky-Bielschowsky type) in Oman. J Child Neurol. [Internet]. 2007 May;22(5):555-9. [Consultado 4 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17690061/>
14. Mole SE, Williams RE, Goebel HH. Correlations between genotype, ultrastructural morphology and clinical phenotype in the neuronal ceroid lipofuscinoses. Neurogenetics. [Internet]. 2005 Sep;6(3):107-26. [Consultado 5 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15965709/>

15. Nickel M, Simonati A, Jacoby D, Lezius S, Kilian D, Van de Graaf B, Pagovich OE, Kosofsky B, Yohay K, Downs M, Slasor P, Ajayi T, Crystal RG, Kohlschütter A, Sondhi D, Schulz A. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. [Internet]. 2018 Aug;2(8):582-590. [Consultado 5 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119717/>
16. Fietz M, AlSayed M, Burke D, Cohen-Pfeffer J, Cooper JD, Dvořáková L, Giugliani R, Izzo E, Jahnová H, Lukacs Z, Mole SE, Noher de Halac I, Pearce DA, Poupetova H, Schulz A, Specchio N, Xin W, Miller N. Diagnosis of neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): Expert recommendations for early detection and laboratory diagnosis. *Mol Genet Metab*. [Internet]. 2016 Sep;119(1-2):160-7. [Consultado 5 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27553878/>
17. Pérez-Poyato MS, Marfa MP, Abizanda IF, Rodríguez-Reventa L, Sánchez VC, González MJ, Puñal JE, Pérez AV, González MM, Bermejo AM, Hernández EM, Rosell MJ, Gort L, Milá M. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: mutations in the CLN2 gene and clinical course in Spanish patients. *J Child Neurol*. [Internet]. 2013 Apr;28(4):470-8. [Consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22832778/>
18. Worgall S, Sondhi D, Hackett NR, Kosofsky B, Kekatpure MV, Neyzi N, Dyke JP, Ballon D, Heier L, Greenwald BM, Christos P, Mazumdar M, Souweidane MM, Kaplitt MG, Crystal RG. Treatment of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis by CNS administration of a serotype 2 adeno-associated virus expressing CLN2 cDNA. *Hum Gene Ther*. [Internet]. 2008 May;19(5):463-74. [Consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18473686/>
19. Mole SE, Schulz A, Badoe E, Berkovic SF, de Los Reyes EC, Dulz S, et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):185. [Consultado 11 Feb 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01813-5>

20. Steinfeld R, Heim P, von Gregory H, Meyer K, Ullrich K, Goebel HH, Kohlschütter A. Late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: quantitative description of the clinical course in patients with CLN2 mutations. *Am J Med Genet.* [Internet]. 2002 Nov 1;112(4):347-54. [Consultado 11 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12376936/>
21. Nickel M, Jacoby D. Natural History of CLN2 Disease: Quantitative Assessment of Disease Characteristics and Rate of Progression. [Internet]. Abr 2016. [Consultado 13 Feb 2022]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/301572695_Natural_History_of_CLN2_Disease_Quantitative_Assessment_of_Disease_Characteristics_and_Rate_of_Progression
22. Barcenas M, Xue C, Marushchak-Vlaskin T, Scott CR, Gelb MH, Tureček F. Tandem mass spectrometry assays of palmitoyl protein thioesterase 1 and tripeptidyl peptidase activity in dried blood spots for the detection of neuronal ceroid lipofuscinoses in newborns. *Anal Chem.* [Internet]. 2014 Aug 5;86(15):7962-8. [Consultado 18 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4372105/>
23. Albert DV, Yin H, De Los Reyes EC, Vidaurre J. Unique Characteristics of the Photoparoxysmal Response in Patients With Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2: Can EEG Be a Biomarker? *J Child Neurol.* [Internet]. 2016 Nov;31(13):1475-1482. [Consultado 18 Feb 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445018/>
24. Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, et al. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(8):e73128. [Consultado 18 Feb 2022]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0073128>
25. Genotipia. Brineura aprobado como primer tratamiento de la lipofuscinosis neuronal ceroidea tipo 2 [Internet]. Genotipia. 2017 [Consultado 18 Feb 2022]. Disponible en: https://genotipia.com/genetica_medica_news/brineura-lipofusciosis/

26. BioMarin International Limited. Brineura [Internet]. European Medicines Agency. 2018. [Consultado 1 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brineura>
27. Ministerio de Salud. Informe de Intervenciones No Favorables. Lipofuscinosis Ceroidea Neuronal Tipo 2. [Internet]. 2018. [Consultado 1 Mar 2022]. Disponible en: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1022158/lipofuscinosis_ceroidea_neuronal_tipo-2.pdf
28. BioMarin International Ltd. Learn more about CLN2 disease. [Internet]. 2016. [Consultado 2 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.cln2connection.com/en-uk/>
29. González-Lamuño Leguina. Una visión general sobre las enfermedades raras. *Pediatría Integral*. [Internet]. 2014; 18 (8). [Consultado 3 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/una-vision-general-sobre-las-enfermedades-raras/>
30. National Hospice and Palliative Care Organization. ¿Qué son los cuidados paliativos y los cuidados de hospicio? [Internet]. 2017. [Consultado 7 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/son-cuidados-paliativos-cuidados-hospicio>
31. Fraile Bravo M. Enfermeras gestoras de casos; ¿Esa gran desconocida? *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica*. [Internet]. 2015;42(1):1–3. [Consultado 7 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-cientifica-sociedad-espanola-enfermeria-319-articulo-enfermeras-gestoras-casos-esa-gran-S2013524615000215>
32. Williams RE, Adams HR, Blohm M, Cohen-Pfeffer JL, de Los Reyes E, Denecke J, Drago K, Fairhurst C, Frazier M, Guelbert N, Kiss S, Kofler A, Lawson JA, Lehwald L, Leung MA, Mikhaylova S, Mink JW, Nickel M, Shediak R, Sims K, Specchio N, Topcu M, von Löbbecke I, West A, Zernikow B, Schulz A. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatric Neurology*. [Internet]. 2017 Abr; 69:102-112. [Consultado 8 Mar 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.034>

33. Ortiz Jorge, Lezcano María, Aldana Alicia, Paredes Mariana, Morel Zoilo, Esquivel Ida et al . Lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil tardía (Jansky- Bielchowsky). Estudio de casos. *Pediatr. (Asunción)* [Internet]. 2014 Abr; 41(1): 33-44. [Consultado 9 Mar 2022]. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032014000100005&lng=en.
34. Ozarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol en enfermedades neurológicas y neoplásicas: últimos avances en el mecanismo de acción molecular. *Int J Mol Sci.* [Internet]. 2021 Abr 21; 22 (9): 4294. [Consultado 11 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8122338/>
35. Georgiou F, Maghsoudlou P, Loukaidis P, Markoullaki D, Giorgi C, Christodoulou I, Matsentidou C. Successful treatment of cannabinoid administration against refractory epilepsy in Batten disease: a case report. *Neurol Sci.* [Internet]. 2021 Mar;42(3):1203-1206. [Consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995993/>
36. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* [Internet]. 2012 Jul;100(3):252-7. [Consultado 13 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424762/>
37. Barney CC, Hoch J, Byiers B, Dimian A, Symons FJ. A Case-controlled Investigation of Pain Experience and Sensory Function in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Clin J Pain.* [Internet]. 2015 Nov;31(11):998-1003. [Consultado 15 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25569218/>
38. Breau LM, Burkitt C. Assessing pain in children with intellectual disabilities. *Pain Res Manag.* [Internet]. 2009 Mar-Apr;14(2):116-20. [Consultado 16 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19532853/>

39. Schulz A, Kohlschütter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta*. [Internet]. 2013 Nov;1832(11):1801-6. [Consultado 18 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23602993/>
40. Lehwald LM, Pappa R, Steward S, de Los Reyes E. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities. *Pediatr Neurol*. [Internet]. 2016 Jun;59:30-5. [Consultado 19 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105763/>
41. Abdelgadir IS, Gordon MA, Akobeng AK. Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. [Internet]. 2018 Dec;103(12):1155-1162. [Consultado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29720494/>
42. Hätönen T, Kirveskari E, Heiskala H, Sainio K, Laakso ML, Santavuori P. Melatonin ineffective in neuronal ceroid lipofuscinosis patients with fragmented or normal motor activity rhythms recorded by wrist actigraphy. *Mol Genet Metab*. [Internet]. 1999 Apr;66(4):401-6. [Consultado 20 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10191137/>
43. Orlin A, Sondhi D, Witmer MT, Wessel MM, Mezey JG, Kaminsky SM, Hackett NR, Yohay K, Kosofsky B, Souweidane MM, Kaplitt MG, D'Amico DJ, Crystal RG, Kiss S. Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function. *PLoS One*. [Internet]. 2013 Aug 28;8(8):e73128. [Consultado 21 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24015292/>
44. Fukumura S, Saito Y, Saito T, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Oka A, Takamisawa I. Progressive conduction defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Dev Med Child Neurol*. [Internet]. 2012 Jul;54(7):663-6. [Consultado 23 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22221116/>

45. Johnson TB, Cain JT, White KA, Ramirez-Montealegre D, Pearce DA, Weimer JM. Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects. *Nat Rev Neurol*. [Internet]. 2019 Mar;15(3):161-178. [Consultado 26 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30783219/>
46. McConkie-Rosell A, Hooper SR, Pena LDM, Schoch K, Spillmann RC, Jiang YH, Cope H; Undiagnosed Diseases Network, Palmer C, Shashi V. Psychosocial Profiles of Parents of Children with Undiagnosed Diseases: Managing Well or Just Managing? *J Genet Couns*. [Internet]. 2018 Aug;27(4):935-946. [Consultado 28 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29297108/>
47. de Blicke EA, Augustine EF, Marshall FJ, Adams H, Cialone J, Dure L, Kwon JM, Newhouse N, Rose K, Rothberg PG, Vierhile A, Mink JW; Batten Study Group. Methodology of clinical research in rare diseases: development of a research program in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) via creation of a patient registry and collaboration with patient advocates. *Contemp Clin Trials*. [Internet]. 2013 Jul;35(2):48-54. [Consultado 28 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23628560/>
48. Delisle VC, Gumuchian ST, Rice DB, Levis AW, Kloda LA, Körner A, Thombs BD. Perceived Benefits and Factors that Influence the Ability to Establish and Maintain Patient Support Groups in Rare Diseases: A Scoping Review. *Patient*. [Internet]. 2017 Jun;10(3):283-293. [Consultado 28 Mar 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004275/>
49. Standards & guidelines [Internet]. International Children's Palliative Care Network. 2016 [Consultado 30 Mar 2022]. Disponible en: <http://www.icpcn.org/standards-guidelines/>
50. Kohlschütter A, Schulz A, Bartsch U, Storch S. Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. *CNS Drugs*. [Internet]. 2019 Apr;33(4):315-325. [Consultado 2 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30877620/>

51. Akard TF, Hendricks-Ferguson VL, Gilmer MJ. Pediatric palliative care nursing. *Ann Palliat Med.* [Internet]. 2019 Feb;8(Suppl 1):S39-S48. [Consultado 4 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30180727/>
52. NNNConsult [Internet]. 2022 [Consultado 5 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/buscador>
53. Gray FC, White A. Concept analysis: case management role confusion. *Nurs Forum.* [Internet]. 2012 Jan-Mar;47(1):3-8. [Consultado 7 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309376/>
54. Thoma JE, Waite MA. Experiences of nurse case managers within a central discharge planning role of collaboration between physicians, patients and other healthcare professionals: A sociocultural qualitative study. *J Clin Nurs.* [Internet]. 2018 Mar;27(5-6):1198-1208. [Consultado 8 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29148105/>
55. Freile Bravo M. Enfermeras gestoras de casos; ¿Esa gran desconocida? *Revista Científica de la Sociedad Española de Enfermería Neurológica.* [Internet]. 2015. 42: 1-3. [Consultado 8 Abr 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6160799>
56. Gol Montserrat J, Pi Corrales G, Bermejo Sánchez E. Libro blanco de las enfermedades raras en España. [Internet]. 2018. [Consultado 9 Mar 2022]. Disponible en: <https://obser.enfermedades-raras.org/wp-content/uploads/2018/12/el-libro-blanco-de-las-enfermedades-raras-en-espana.pdf>
57. Knes M. Commission of the European Communities. *Encyclopedia of Business*, 2nd ed. [Internet]. [Consultado 11 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.referenceforbusiness.com/encyclopedia/Clo-Con/Commission-of-the-European-Communities.html>

58. Young KE, Soussi I, Hemels M, Toumi M. A comparative study of orphan drug prices in Europe. *J Mark Access Health Policy*. [Internet]. 2017 Mar 29;5(1):1297886. [Consultado 13 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28473887/>
59. Castillo-Esparcia A, López-Villafranca P. Communication strategies employed by rare disease patient organizations in Spain. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2016 Aug; 21(8): 2423-2436. [Consultado 13 Abr 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232015218.19852015>
60. Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M. Changing Times for CLN2 Disease: The Era of Enzyme Replacement Therapy. *Ther Clin Risk Manag*. [Internet]. 2020 Mar 30;16:213-222. [Consultado 17 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280231/>
61. Schwering C, Kammler G, Wibbeler E, Christner M, Knobloch JK, Nickel M, Denecke J, Baehr M, Schulz A. Development of the "Hamburg Best Practice Guidelines for ICV-Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease" Based on 6 Years Treatment Experience in 48 Patients. *J Child Neurol*. [Internet]. 2021 Jul;36(8):635-641. [Consultado 17 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33543660/>
62. Craven CL, Gissen P, Bower R, Lee L, Aquilina K, Thompson DNP. A survival analysis of ventricular access devices for delivery of cerliponase alfa. *J Neurosurg Pediatr*. [Internet]. 2021 Oct 8;29(1):115-121. [Consultado 18 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34624852/>
63. Slave I, Cohen-Pfeffer JL, Gururangan S, Krauser J, Lim DA, Maldaun M, Schwering C, Shaywitz AJ, Westphal M. Best practices for the use of intracerebroventricular drug delivery devices. *Mol Genet Metab*. [Internet]. 2018 Jul;124(3):184-188. [Consultado 19 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793829/>

64. Groft SC, Posada de la Paz M. Preparing for the Future of Rare Diseases. *Adv Exp Med Biol.* [Internet]. 2017;1031:641-648. [Consultado 20 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214596/>
65. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Sanidad. Ministerio de Sanidad y Política Social. [Internet]. 2014. [Consultado 20 Abr 2022]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/enfermedadesRaras.htm>.
66. de Los Reyes E, Lehwald L, Augustine EF, Berry-Kravis E, Butler K, Cormier N, Demarest S, Lu S, Madden J, Olaya J, See S, Vierhile A, Wheless JW, Yang A, Cohen-Pfeffer J, Chu D, Leal-Pardinas F, Wang RY. Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics. *Pediatr Neurol.* [Internet]. 2020 Sep;110:64-70. [Consultado 20 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684372/>
67. Schulz A, Ajayi T, Specchio N, de Los Reyes E, Gissen P, Ballon D, Dyke JP, Cahan H, Slasor P, Jacoby D, Kohlschütter A; CLN2 Study Group. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med.* [Internet]. 2018 May 17;378(20):1898-1907. [Consultado 20 Abr 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29688815/>

ANEXOS

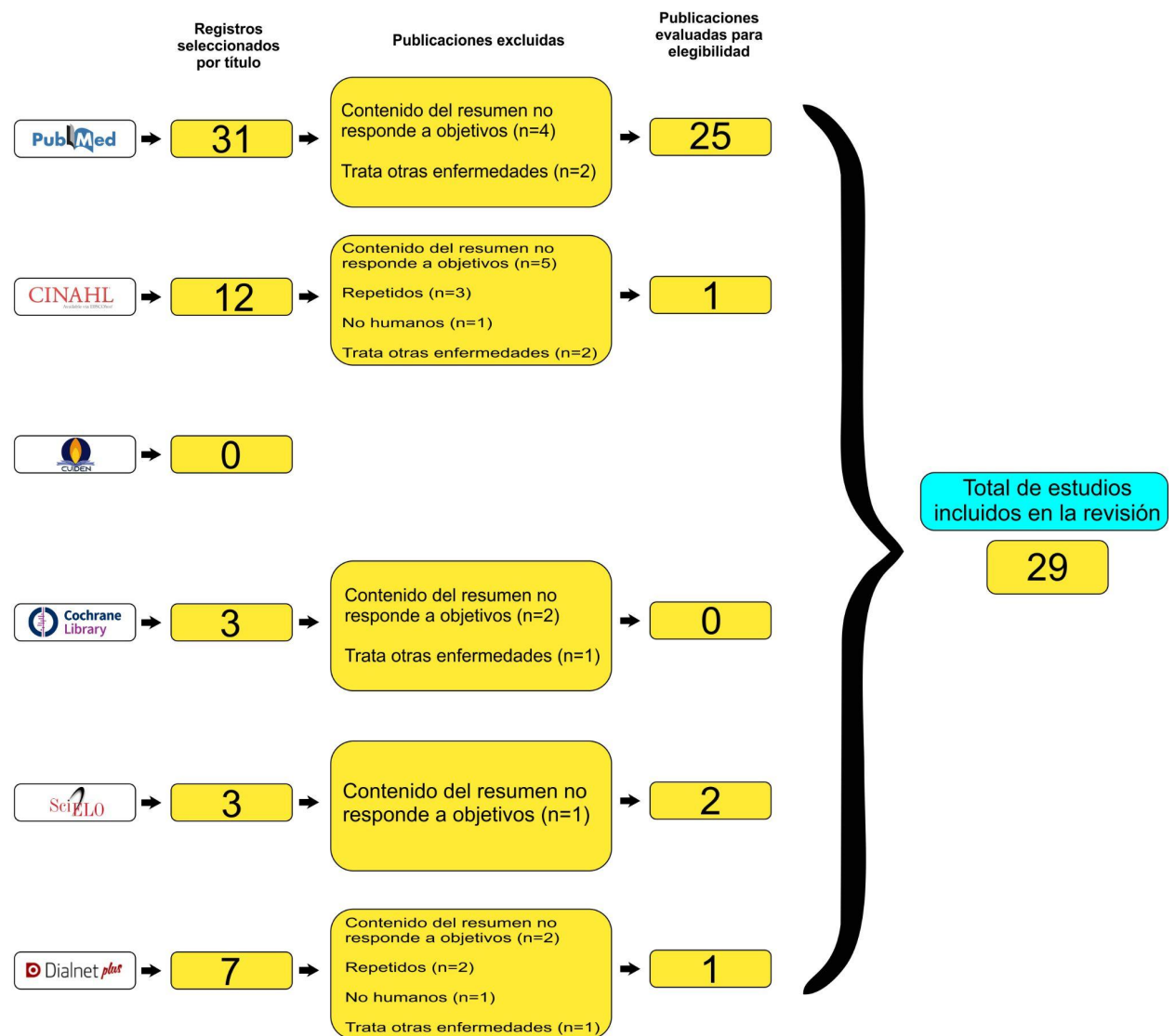
Anexo I: estrategias de búsqueda y proceso de selección de la información

Identificación



Search Term	AND	Health Resources	Health Care Economics and Organizations	Disease Management	Adaptation Psychological	Palliative Care	Caregivers	Nursing/Nurses	Case Manager	PubMed	CINAHL	CUIDEN	Cochrane Library	SciELO	Dialnet plus
Neurodegenerative Disease OR Rare Diseases	AND	0	6	18	3	1	2	4	25	0	1	0	38		
		4	22	2	18	0	0								
Cerliponase Alfa OR Infusions Intraventricular	AND	1	12	8	0	13	2	7							
		2													

Cribado y elegibilidad



Fuente: elaboración propia.

Anexo II: Tabla 1: características de los artículos seleccionados para el análisis

Autor - Año - País	Título	Objetivo	Diseño /Tipo de estudio y muestra	Resultados
Williams RE et al 2017 EEUU (32)	Management Strategies for CLN2 Disease	Mejorar el manejo de la enfermedad CLN2 a través de estrategias específicas y una atención integral.	Revisión narrativa. Muestra de 73 artículos revisados.	Es esencial aplicar un enfoque multidisciplinario para manejar cada uno de los síntomas de la CLN2. Sin embargo, falta identificar prácticas de manejo comunes que se basen en algún protocolo.
Ortiz J et al. 2014 Paraguay (33)	Late-Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinoses (JanskyBielschowsky Disease): a Study of a Series of Cases	Presentar casos clínicos de pacientes con lipofuscinosis ceroidea neuronal infantil tardía.	Estudio longitudinal. Muestra de 8 pacientes (6 niñas y 2 niños) evaluados en un periodo de 15 años (1998 a 2013).	En común, los 8 pacientes presentaban las siguientes características definitorias de la CLN2: edad entre 2 y 4 años, regresión del desarrollo neurológico, epilepsia mioclónica y compromiso visual.
Ożarowski M et al. 2021 Suiza (34)	Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action	Analizar el beneficio del cannabidiol para los trastornos neurodegenerativos y epilepsias.	Revisión narrativa. Muestra de 101 artículos revisados.	Se demostró que el cannabidiol es eficaz para el tratamiento de enfermedades neurológicas y epilepsias dada su amplia gama de propiedades farmacológicas.
Georgiou F et al. 2021 Italia	Successful treatment of cannabinoid administration against	Comprobar si el tratamiento con cannabinoides en	Caso clínico. Paciente varón con CLN.	Se confirma la eficacia de los cannabinoides en la epilepsia refractaria del paciente.

(35)	refractory epilepsy in Batten disease: a case report	pacientes con epilepsia es útil.		
Nangia S et al. 2012 Países Bajos (36)	Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes?	Comprobar la eficacia de la dieta cetogénica en síndromes epilépticos específicos	Estudio multicéntrico retrospectivo. Muestra de 216 pacientes que estuvieron con la dieta durante 20 años (1990-2010)	La dieta cetogénica es una opción terapéutica eficaz en la lipofuscinosis neuronal ceroida si se considera al comienzo del tratamiento. Se demostró una reducción en las convulsiones.
Barney CC 2015 EEUU (37)	A Case-controlled Investigation of Pain Experience and Sensory Function in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis	Explorar la experiencia y la expresión del dolor entre individuos con lipofuscinosis ceroida neuronal.	Estudio caso-control. Se compararon 8 pacientes con CLN con sus respectivos hermanos sin patologías previas.	En todas las pruebas sensoriales, los pacientes con CLN fueron más reactivos al dolor, siendo además el dolor más continuo e intenso.
Breau LM et al. 2009 EEUU (38)	Assessing pain in children with intellectual disabilities	Proporcionar estrategias para evaluar el dolor en niños con discapacidades intelectuales y del desarrollo.	Revisión narrativa. Muestra de 43 artículos revisados.	Se ha demostrado que estos niños sufren un dolor difícil de detectar dada su ausencia de expresiones y/o comunicación, por lo que se plantean herramientas y estrategias como la identificación de cambios en la función y en el comportamiento de los niños.
Schulz A et al. 2013 Países Bajos (39)	NCL diseases - clinical perspectives	Demostrar la posibilidad de diagnosticar la enfermedad CLN de forma económica y sugerir estrategias	Revisión sistemática. Muestra de 29 artículos revisados.	Se proporciona un algoritmo diagnóstico económico que revela la presencia genética molecular correcta. Y en función del tipo de CLN se presentan distintas estrategias de tratamiento.

		para el manejo de síntomas específicos de la enfermedad.		
Lehwald LM et al. 2016 EEUU (40)	Neuronal Ceroid Lipofuscinosis and Associated Sleep Abnormalities	Definir la relación que existe entre las dificultades del sueño en niños con CLN y la aparición de convulsiones y pérdida de la visión.	Estudio de casos. Muestra de 54 pacientes con CLN.	Se comprobó que las alteraciones del sueño se asociaban con la aparición de convulsiones y pérdida de visión.
Abdelgadir IS et al. 2018 Inglaterra (41)	Melatonin for the management of sleep problems in children with neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis	Conocer la eficacia y seguridad que tiene la melatonina en los niños con problemas del neurodesarrollo y del sueño.	Revisión sistemática y metanálisis.	Tanto el tiempo total del sueño como la latencia en su inicio, mejoraron significativamente al administrarse melatonina.
Orlin A et al. 2013 EEUU (43)	Spectrum of ocular manifestations in CLN2-associated batten (Jansky-Bielschowsky) disease correlate with advancing age and deteriorating neurological function	Determinar la asociación de la extensión de la enfermedad ocular con la función neurológica.	Estudio de casos, Muestra de 25 pacientes con una media de 5 años.	Existe una relación entre las manifestaciones oftálmicas, la función neurológica y la edad del paciente con CLN.
Fukumura S et al.	Progressive conduction	Demostrar que la	Caso clínico,	La paciente desarrolló bloqueos de

2012 Inglaterra (44)	defects and cardiac death in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis	afectación cardíaca es otro de los síntomas de la CLN.	Paciente de sexo femenino con lipofuscinosis ceroid neuronal infantil tardía.	rama anterior derecha e izquierda, bradicardias episódicas, episodios de taquicardia supraventricular, bloqueo de conducción auriculoventricular y por último, la muerte cardíaca a los 28 años.
Johnson TB et al. 2019 London (45)	Therapeutic landscape for Batten disease: current treatments and future prospects	Ofrecer una descripción general de las vías terapéuticas para la CLN.	Revisión narrativa. Muestra de 322 artículos revisados.	Se han desarrollado nuevas herramientas clínicas que van a permitir el descubrimiento de nuevas terapias y nuevos fármacos eficaces para la CLN.
McConkie-Rosell A et al. 2018 EEUU (46)	Psychosocial profiles of parents of children with undiagnosed diseases: Managing well or just managing?	Evaluar el perfil psicosocial de padres con niños con una enfermedad sin diagnosticar.	Estudio de casos. Muestra de 50 padres.	Se demuestra que los padres de estos niños presentan síntomas de ansiedad y depresión que se relaciona con una menor eficacia en el afrontamiento.
Blieck EA et al. 2013 EEUU (47)	Methodology of clinical research in rare diseases: development of a research program in juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (JNCL) via creation of a patient registry and collaboration with patient advocates	Desarrollar infraestructuras de investigación y de diagnóstico no invasivo para los ensayos clínicos de lipofuscinosis neuronal ceroida.	Estudio longitudinal. Muestra de 237 pacientes con CLN.	Se validó la Escala Unificada de Calificación de Enfermedades de Batten (UBDRS) a la cual se registraron muchos pacientes con CLN que hicieron posible la aprobación de varios ensayos clínicos futuros.
Delisle VC et al. 2016	Perceived Benefits and Factors that Influence	Representar los beneficios que tiene	Revisión sistemática. Muestra de 47 artículos	Se identifican numerosos beneficios de participar en estos grupos de apoyo que

Nueva Zelanda (48)	the Ability to Establish and Maintain Patient Support Groups in Rare Diseases: A Scoping Review	participar en grupos de apoyo de enfermedades raras, así como los factores que mejoran y limitan su estancia en ellos.	revisados.	hacen a los pacientes sentirse empoderados y esperanzados.
Kohlschütter A et al. 2019 Nueva Zelanda (50)	Current and Emerging Treatment Strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinoses	Presentar las diferentes enfermedades de lipofuscinosis ceroides neuronales (NCL) y posibles opciones de tratamiento aparte de la cerliponasa alfa.	Revisión narrativa. Muestra de 70 artículos revisados.	Sugieren estrategias de tratamiento dirigidas a la médula espinal, la retina y a los órganos periféricos además del cerebro.
Foster Akard T et al. 2019 China (51)	Pediatric palliative care nursing	Fomentar la importancia que tienen las enfermeras al ofrecer cuidados paliativos.	Revisión narrativa. Muestra de 72 artículos revisados.	Los cuidados paliativos mejoran la vida y disminuyen el sufrimiento de los niños y sus familias.
Thomas JE et al. 2018 Alemania (54)	Experiences of nurse case managers within a central discharge planning role of collaboration between physicians, patients and	Definir el papel de las enfermeras gestoras de casos.	Estudio cualitativo. Muestra de 8 enfermeras gestoras de casos.	Se reconoce la importancia de este papel dado que contribuye en la continuidad de cuidados de los pacientes; no obstante, se recalca la ausencia de claridad de la función y de transparencia entre otros profesionales.

	other healthcare professionals: A sociocultural qualitative study			
Fraile Bravo M 2015 España (55)	Enfermeras gestoras de casos; ¿esa gran desconocida?	Describir la importancia y las características que asumen las enfermeras gestoras de casos.	Revisión narrativa. Muestra de 13 artículos revisados.	La gestión de casos es óptima en la atención a las personas con enfermedades crónicas.
Young et al. 2017 EEUU (58)	A comparative study of orphan drug prices in Europe	Comparar el costo anual que tienen los medicamentos huérfanos en 7 países diferentes del continente europeo.	Estudio retrospectivo. Se usaron los precios de fábrica de IHS POLI y las bases de datos de precios del país.	Se demuestra que los precios de estos medicamentos varían considerablemente entre unos países y otros.
Castilla & López et al. 2016 Brasil (59)	Communication strategies employed by rare disease patient organizations in Spain	Dar visibilidad a las enfermedades raras.	Triangulación de datos cuantitativos y cualitativos	La mayor visibilidad de estas enfermedades aumentó las suscripciones en las organizaciones y la concienciación de las personas, pero no las donaciones.
Specchio N et al. 2020 Nueva Zelanda (60)	Changing Times for CLN2 Disease: The Era of Enzyme Replacement Therapy	Ofrecer una nueva perspectiva de tratamiento basada en la patología de la enfermedad CLN dentro del lisosoma,	Revisión narrativa. Muestra de 54 artículos revisados.	Se propone una visión futura de tratamiento y de comprensión para los pacientes con CLN. Reconoce la importancia de combinar los beneficios del tratamiento con cerliponasa alfa con el apoyo y la orientación continua

		y no solo centrarse en el manejo de signos y síntomas.		a las familias.
Schwering C et al. 2021 Alemania (61)	Development of the "Hamburg Best Practice Guidelines for ICV–Enzyme Replacement therapy (ERT) in CLN2 Disease" Based on 6 Years Treatment Experience in 48 Patients.	Desarrollar unas pautas de cuidado que reduzcan los efectos adversos en el tratamiento con enzimas intracerebroventriculares (ICV).	Estudio longitudinal. Muestra de 48 pacientes con CLN2 tratados desde 2013 hasta 2019.	Se demuestra que estableciendo unas pautas de procedimiento específicas, se consigue reducir el riesgo de efectos secundarios en la terapia ICV.
Craven CL et al. 2021 EEUU (62)	A survival analysis of ventricular access devices for delivery of cerliponase alfa	Examinar la longevidad y supervivencia de los dispositivos de acceso ventricular (VAD), así como las causas de su fallo.	Estudio de casos. Muestra de 17 pacientes a los que se administraron cerliponasa alfa a través del VAD durante 2014 hasta 2020.	Dadas sus leves complicaciones, se propone el uso de estos dispositivos para tratar otras enfermedades que precisen administrar fármacos de forma intratecal.
Slavc I et al. 2018 EEUU (63)	Best practices for the use of intracerebroventricular drug delivery devices	Demostrar que la utilización de unas prácticas clave en los dispositivos intracerebroventriculares (ICV) facilitan su uso seguro a largo plazo.	Revisión narrativa. Muestra de 44 artículos revisados.	Se comprueba que el uso de técnicas asépticas y de protocolos estrictos reducen radicalmente las complicaciones.

Groft EC et al. 2017 EEUU (64)	Preparing for the Future of Rare Diseases	Fomentar la investigación y la evolución en el tratamiento de enfermedades raras con nuevas iniciativas y perspectiva de futuro.	Revisión narrativa. Muestra de 9 artículos revisados.	Se patentiza la necesidad de ampliar los recursos tecnológicos para incluir a las poblaciones de enfermedades raras diagnosticadas y así ofrecer tratamientos a un mayor número de pacientes.
De los Reyes E et al. 2020 EEUU (66)	Intracerebroventricular Cerliponase Alfa for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis Type 2 Disease: Clinical Practice Considerations From US Clinics	Identificar prácticas comunes clave y seguras de la administración de cerliponasa alfa.	Revisión narrativa. Muestra de 29 artículos revisados.	Es importante que las instituciones que practican la cerliponasa alfa intercambien sus experiencias para desarrollar estándares y pautas de atención específicas al paciente.
Schulz A et al. 2018 EEUU (67)	Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease	Evaluar el efecto de la cerliponasa alfa a largo plazo en pacientes con CLN2.	Estudio de casos. Muestra de 24 pacientes durante 2013 y 2015.	Se comprueba que la cerliponasa alfa a largo plazo disminuye los síntomas motores y del lenguaje.

Fuente: elaboración propia.

Anexo III: Tabla 2: Actividades principales de la enfermera de enlace, la enfermera gestora de casos y la enfermera de práctica avanzada

	ENFERMERA DE ENLACE	ENFERMERA GESTORA DE CASOS	ENFERMERA DE PRÁCTICA AVANZADA
Coordinación de los diferentes servicios sociosanitarios	X	X	X
Elección de los recursos comunitarios y/o sociales en función de las necesidades de los pacientes	X	X	X
Asesoramiento sobre los diferentes servicios e información sobre cómo acceder a ellos	X	X	
Colaboración en la transición de los pacientes	X	X	
Seguimiento durante el proceso de hospitalización y durante su estancia en el hogar	X	X	X
Continuidad de la atención	X	X	X
Participación en el plan de alta	X	X	X
Empoderamiento de los pacientes	X	X	X
Informar a los pacientes crónicos y sus familias acerca del proceso de enfermedad		X	X
Resolver posibles dudas sobre el proceso de salud-enfermedad		X	X
Realizar intervenciones de Educación para la Salud		X	X

Fuente: elaboración propia. Adaptado de Gray FC et al. 2012. (53)