



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO
PROTOCOLO DE TESIS

“Resultados de la valoración cardiológica de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis del Hospital para el Niño Poblano, previo a tratamiento enzimático sustitutivo y seguimiento”

Tesis presentada para obtener el diploma de
Especialidad en Pediatría

Presenta:
Dra. Fabiola Nayeli Rivera Vigueras

Director de tesis Asesor experto:
Dr. Roberto Ignacio Maldonado Alonso

Asesor experto:
Dra. Claudia Yazmín Cossio Mandujano

Asesor Metodológico:
Dr. Eduardo Gracidas Sandoval

H. Puebla de Zaragoza, Pue. Diciembre 2020.



Secretaría
 SALUD
 Servicios de Salud del
 Estado de Puebla



Hospital para el Niño Poblano
 Dpto. de enseñanza e Investigación

Fecha 17 diciembre 2020

DRA. JESSICA CHANTAL GARCIA TELLEZ
 RESPONSABLE DE ENSEÑANZA DEL HNP

PRESENTE:

Por este conducto le informo que ha sido Terminado y Aceptado el trabajo de tesis con registro número HNP 2020 - 33

Residente: Dr. (a) Fabiola Nayeli Rivera Vigueras

Especialidad: Pediatría

Título: "Resultados de la valoración cardiológica de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis del Hospital para el Niño Poblano, previo a tratamiento enzimático sustitutivo y seguimiento"

Nombre y firma del asesor experto o director de tesis

Dr. Roberto Ignacio Maldonado Alonso

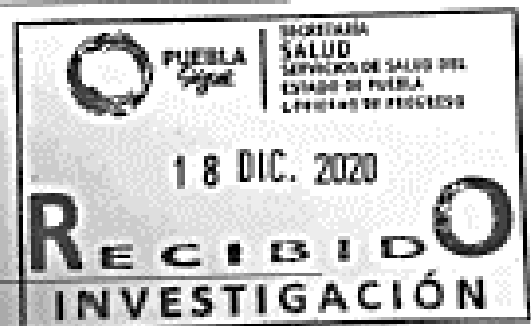
Dra. Claudia Yazmin Cossio Mandujano

Nombre y firma del asesor metodológico

Dr. Eduardo Gracidas Sandoval

Vo. Bo.

Dra. Irma Pérez Contreras
 Investigación del HNP



Agradecimientos.

Primero que nada, quiero agradecer a Dios, quien me ha permitido lograr cada uno de las metas que me he propuesto, dándome las herramientas y los medios para poder llegar hasta donde me encuentro en éste momento.

Quiero agradecer especialmente a mi familia, a mi mamá y a mi papá quienes siempre han estado ahí para apoyarme, para escucharme, para darme sus consejos, para enseñarme; quienes siempre han creído en mi como persona y me dan ánimos y me impulsan para seguir adelante; son quienes me han acompañado a lo largo de éste camino con subidas y bajadas, a ellos les dedico mis logros porque por mínimos que sean, es gracias a ellos que he llegado hasta aquí. Los amo, sin ustedes, no estaría en donde estoy ahorita.

A cada uno de mis profesores quienes han dejado una marca importante en mi camino, y me han ayudado a ver hacia adelante, en explotar mis virtudes y trabajar en mis defectos, especialmente: Dr. Félix Vázquez Díaz, a quien considero una imagen a seguir; siempre buscando darnos clases, preocupándose por lo que aprendíamos, apoyándonos en cada paso no sólo en la parte médica si no, también en la parte personal; Dr. Max Gaytán Hernández, quien desde mi primera interconsulta a la terapia intensiva me inspiró a seguir sus pasos, a tener confianza en mí y en mis conocimientos; Dra. Guadalupe García García, sin duda una de las personas a quien más admiración le tengo, siempre una sonrisa que compartirme que me daba fuerzas para no rendirme; Dr. Christian Alejandro Martínez Sánchez, alguien quien siempre creyó en mí desde el primer año de residencia, compartiendo sus conocimientos, un buen libro, película o una serie; una de las personas que

ayudó a formar mis pilares y mi gusto por la neonatología; Dr. Alfredo Yeudiel Martínez Vázquez, aunque tengo poco tiempo de conocerlo, es una persona maravillosa, que siempre está dando su apoyo, con un gran sentido del humor, dándonos un poquito de alegría en tiempos de pandemia. A mis asesores, Dra Claudia Yazmín Cossio Mandujano por su tiempo y dedicación; Dr Roberto Ignacio Maldonado Alonso, por estar al pendiente de cada mensaje y llamada telefónica, por las enseñanzas y ayuda académica dentro y fuera del hospital; Dr. Eduardo Grácidas Sandoval, quien siempre me dio su confianza y su ejemplo.

A mi novio, Hugo Daniel del Carmen Cuevas, desde que te conocí, todo es más fácil, gracias por tu apoyo, por tu comprensión y por tu tiempo. Gracias por comprender lo importante que es para mí la parte profesional en mi vida, y por acoplarte a mi estilo de vida. Te amo.

“Lo que hagas, te debe de encantar, de lo contrario, no deberías hacerlo. No vale la pena”.

Edith Eger, La bailarina de Auschwitz.

Índice

1. Antecedentes	3
1.1 Antecedentes generales.....	3
1.2 Antecedentes específicos.....	22
2.-Planteamiento del problema	28
3.- Justificación.....	29
4.-Preguntas de Investigación	30
5.- Objetivos	30
5.1.- General	30
5.2.- Específicos	31
6. Hipótesis	31
7. Metodología.....	32
7.1 .- Abordaje metodológico.....	32
8.- Material y métodos	32
8.1 Descripción general del estudio	32
8.2 Tipo de estudio.....	33
8.3 Diseño y tipo de muestra.....	33
8.4.- Tamaño de la muestra.....	33
8.5 Ubicación en tiempo y espacio	33
8.6 Marco muestral.....	33
8.6.1 Criterios de selección.....	33
8.7.- Métodos para el análisis de los datos	35
8.8 Definiciones operacionales.	35
8.8.1 Operacionalización de variables	36
8.8.2 Abreviaturas	37
9. Recursos	38
9.1 Recursos humanos.....	38
9.2 Recursos Materiales:.....	39
9.3 Recursos financieros.....	39
9.4. Estrategia de trabajo	39
9.5 Base de datos	40
9.6 Ubicación espacio temporal del estudio.	40

10. Aspectos éticos	40
11. Resultados.	41
12. Conclusiones:	49
13. Referencias bibliográficas.	50

Resumen

La medicina basada en el diagnóstico molecular, ha permitido el diagnóstico de múltiples enfermedades logrando clasificarlas en distintos subtipos acorde al resultado que éste estudio arroja. Éste método, ha conseguido clasificar y diagnosticar enfermedades poco comunes (como, las mucopolisacaridosis).

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de patologías poco frecuentes, con prevalencia baja que se caracterizan por la deficiencia de ciertas enzimas que se encargan de metabolizar los glucosaminoglucanos (GAG's). Al no contar con estas enzimas, se genera acumulación de dichos GAG's a nivel intracelular, produciendo a largo plazo alteraciones en diferentes órganos secundarios al depósito.

El diagnóstico de mucopolisacaridosis (MPS) se realiza de forma bioquímica con apoyo de las características clínicas que presentan los pacientes y las características radiológicas, con la finalidad de poder iniciar tratamiento de forma oportuna.

El tratamiento se basa en el reemplazo enzimático, así como manejo multidisciplinario, con el fin de mejorar tanto pronóstico como calidad de vida. El impacto del inicio del tratamiento radica en la mejoría de la calidad de vida que presentan los pacientes. Es indispensable realizar un diagnóstico y seguimiento adecuado desde el diagnóstico para evitar complicaciones y progresión rápida de la enfermedad. Al ser patologías con afección multidisciplinaria, tienen un alto impacto a nivel personal, familiar y social.

El compromiso cardíaco en el espectro de pacientes con mucopolisacaridosis (MPS) es de suma importancia, por lo que es indispensable el tratamiento para el manejo hemodinámico, principalmente en los que presentan MPS tipo I, II y VI.

Dentro de las alteraciones más frecuentes que se presentan encontramos los defectos valvulares, seguidos de la cardiomiopatía y afectación coronaria.

El gold standard para poder evaluar la mejoría cardiológica posterior al tratamiento es por medio de ecocardiografía, pudiendo revalorar la función ventricular, así como la función valvular.

1. Antecedentes

1.1 Antecedentes generales.

Las mucopolisacaridosis (MPS) son un grupo de enfermedades raras, monogénicas, probablemente por rearrreglos cromosómicos, con prevalencia baja que se caracterizan por la deficiencia de ciertas enzimas que se encargan de metabolizar los glucosaminoglucanos (GAG) o mucopolisacáridos (MPS) a nivel lisosomal que son moléculas que dan soporte y dan estructura a la matriz extracelular, siendo de suma importancia en la regulación de cada célula. Al no contar con estas enzimas, se acumulan dichos glucosaminoglucanos (GAG) a nivel intracelular, produciendo a largo plazo alteraciones en diferentes órganos.¹
²(1,4,7,13,15)

El rol de los lisosomas, es el de degradar moléculas a su estado previo. En las mucopolisacáridos (MPS), se presentan alteraciones por la deficiencia enzimática que produce la degradación de éstas, teniendo como resultado, es la acumulación de éstos componentes en diferentes órganos, tales como, sistema nervioso periférico, ojos, otros órganos, músculos y tejidos del cuerpo, produciendo daño celular progresivo. Dentro de todas las enzimas deficientes, encontramos que la idurodinasa, es la más común³ (4,7,11,12,13,14)

¹ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

² Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. Clinical Pediatrics, SAGE 1-3.

³ Ibídem

En 1908, John Thomson, fue el primero en identificar ésta patología, sin embargo, en 1917 se realizaron las primeras publicaciones por Charles Hunter, posteriormente en 1919 Gertrud Hurler publica los primeros casos, y en 1929 Luis Morquio reporta los primeros casos de mucopolisacáridos (MPS IV). En el año de 1936 Ellis, Sheldon y Cappon, son quienes acuñan el término de gargolismo, ya que ellos comparan las características físicas de los pacientes con las gárgolas de la Catedral de Notre Dame en Paris*.

Para 1952 se logra aislar la primera muestra de MPS en dos pacientes con síndrome de Hunter, sin embargo en el año de 1970 se logra aislar dermatán y heparán sulfato en dos pacientes con síndrome de Hunter ⁴. (1)

Autores como Suarez-Guerrero (2016), plantea que la edad de presentación, el diagnóstico, tratamiento y complicaciones varían de acuerdo al tipo de MPS que presente el paciente. (1)

Así mismo, Suarez-Guerrero (2016), determina que el diagnóstico se realiza de forma bioquímica con apoyo de las características clínicas que presentan los pacientes, para que de ésta forma pueda realizarse el diagnóstico y el manejo oportuno. (1)

Las enfermedades lisosomales son un grupo de enfermedades que se presentan en 1/1500 a 1/1700 nacidos vivos. Principalmente se aprecia en la infancia, pero puede llegar a diagnosticarse hasta la edad adulta. Las manifestaciones dependen

* Los autores describen estas características en algunos casos como, macrocefalia, deformaciones del esqueleto, frente prominente, fosas nasales anchas, labios gruesos, entre otros.

⁴ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

del tipo de deficiencia enzimática, así como de la expresión que presente el paciente en diferentes órganos o sistemas^{5,6}. (1,4,7,12,14)

Zebda , determina que los tipos más comunes son Síndrome de Hurler, Síndrome de Hunter, Síndrome de Scheie, Síndrome de Hurler- Scheie. (4).

Las mucopolisacaridososis (MPS) pertenecen a las enfermedades lisosomales, dividiéndose en: MPS I o síndrome de Hurler, MPS II o síndrome de Hunter, MPS III o síndrome de Sanfilipo, MPS IV o síndrome de Morquio, MPS VI o Marotaux-Lamy, MPS VII o síndrome de Sly, MPS IX o síndrome de Natowicz⁷. (1,7)

Todas las MPS se caracterizan por una variabilidad importante en cuanto al fenotipo, y se encuentran desde formas severas neonatales hasta formas atenuadas de la enfermedad que pueden diagnosticarse hasta la edad adulta⁸, (3) el fenotipo por lo general empeora con la edad, ya que es progresivo involucrando el tejido de la mucosa oral, vías aéreas superiores, huesos y articulaciones, sistema nervioso central y periférico, corazón, hígado, ojos y oídos^{9,10}. (1,2,7,15)

⁵ Ibídem

⁶ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3. 2019

⁷ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridososis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría* 2016; 87 84): 295-304.

⁸ Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. *Italian Journal of Pediatrics*, 2018, 44: 122.

⁹ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridososis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría* 2016; 87 84): 295-304.

¹⁰ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. *J. Nepal Pediatric Soc.* September – December 2016, vol 36, 295- 297.

A nivel músculo esquelético se encuentran las siguientes anomalías: vértebras en forma anormal, costillas espatuladas en forma de remo, cráneo aumentado de tamaño para la edad, epífisis hipoplásicas, diáfisis engrosada y metacarpianos en forma de bala con ensanchamiento de las falanges creando una apariencia trapezoidal, escoliosis, displasia de cadera, hipoplasia de odontoides, manos en garra, macrocefalia, cráneo engrosado. (16,20)

En el tejido conectivo, se presenta como inflamación por acúmulo, traducéndose en artritis, tenosinovitis, daño a las placas de crecimiento lo que produce estatura baja que es característica¹¹. (4,7,17)

Así mismo, Zebda , señala que los glicosaminoglicanos (GAGs) que se acumulan en la lengua, producen macroglosia, y alteraciones periodontales como amplio espacio entre los dientes, ensanchamiento mandibular y maxilar. (4)

Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar cardiopatías a edad temprana, como, insuficiencia coronaria aumentando el riesgo de presentar arritmias repentinas, en el examen oftalmológico se encuentran cataratas así como opacidad de la córnea¹². (4,7,18)

Por tanto, Zebda, establece que ventilatoriamente se presentan infecciones recurrentes del tracto respiratorio, apnea obstructiva y complicaciones pulmonares, en la exploración abdominal, podemos encontrar hepatomegalia, así como hernia umbilical. (4,7)

¹¹ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3. 2019

¹² *Ibíd*

Se han realizado resonancias magnéticas (RMN) de cráneo como parte del estudio de la alteración del neurodesarrollo. Encontrando pérdida severa de sustancia blanca, así como dilatación ventricular con aumento del líquido en los mismos. Atrofia del cuerpo calloso¹³. (4,7,12,19)

Clasificación de mucopolisacáridos (MPS):

Las mucopolisacáridos (MPS) se clasifican de acuerdo a sus características así como de la enzima faltante:

-Mucopolisacaridosis I (Hurler, Hurler- Scheie y Scheie): de tipo autosómico recesivo, que se caracteriza por el aumento y depósito de Heparán Sulfato (HS) y Dermatán Sulfato (DS), la alteración genética se encuentra en el gen IDUA, con un total de 222 mutaciones reportadas. Con alteración en el locus 4p16.3. se presenta deficiencia de la enzima α -L-iduronidasa, la cual se encarga de la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG) ¹⁴¹⁵(1,2,7)

Clasifican:

- MPS I-H o síndrome de Hurler, el cual se caracteriza por síntomas que producen degeneración temprana y muerte en la primera década de la vida.
- MPS IH/S o síndrome de Hurler- Scheie, el cual presenta una menor cantidad de complicaciones que el tipo I, dando un tiempo de vida mayor hasta la segunda década.

¹³ Ibídem

¹⁴ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 (84): 295-304.

¹⁵ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.

- MPS IS o síndrome de Scheie, el cual es de mejor pronóstico presentando sobrevida hasta los 30 o 40 años de edad.

Las principales características clínicas que presentan éstos pacientes, son: pérdida de la visión, talla baja, facies tosca, macrocefalia, macroglosia, dientes hipoplásicos y espaciados, hidrocefalia comunicante, compresión medular, síndrome del túnel del carpo, hipoacusia o pérdida progresiva de la misma, hepatoesplenomegalia, obstrucción de la vía aérea produciendo apnea o disnea, trastornos cardiacos, hernia umbilical e inguinal, rigidez de articulaciones, disostosis múltiple, estatura pequeña, cardiomiopatía progresiva, hidrocefalia, mal oclusión dental, pectum carinatum, puente nasal deprimido, opacidad corneal¹⁶¹⁷.(1,2) Pues bien, para Suarez-Guerrero (2016), el neurodesarrollo también se ve afectado, ya que presentan trastornos cognitivos principalmente la MPS IH. (1,7)

Las complicaciones que presentan se producen secundario al depósito de HS y DS, lo cual genera de forma progresiva complicaciones secundarias al depósito en diferentes órganos y sistemas, incluyendo hígado, bazo, corazón, tejido conectivo, produciendo las siguientes complicaciones: como opacidad corneal, enfermedad pulmonar restrictiva, rinitis crónica recurrente que se acompaña de secreción nasal persistente, otitis de repetición, hipoacusia conductiva y neurosensorial, hipertensión endocraneana, entre otras. La muerte en éstos pacientes, frecuentemente es secundario a obstrucción de la vía aérea, así como infecciones

¹⁶ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

¹⁷ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.

respiratorias o complicaciones cardiacas¹⁸¹⁹. (1,2,7)

Tiene una prevalencia baja de 1: 100,000 nacidos vivos y no tiene predilección por sexo, raza o grupo étnico. El diagnóstico se realiza por lo general entre los 6 y los 24 meses de vida²⁰ (1).

El tratamiento se enfoca en prevenir retraso en el neurodesarrollo, así como mejorar la capacidad vital, disminuir la cantidad de GAG's en orina, mejorar la movilidad de las articulaciones, disminuir la hipertrofia en el musculo cardiaco, por lo que debe ser multifactorial²¹ (2).

-Mucopolisacaridosis tipo II (Hunter)

Mucopolisacaridosis que afecta con más frecuencia al sexo masculino ya que el patrón de herencia es recesivo ligado al cromosoma X. Se produce acumulación de la enzima Iduronato – L- sulfatasa, encontrando en orina DS y HS, se ha encontrado que el gen afectado es el IDS con mutación en el locus Xq28, produciendo hasta 542 mutaciones²². (1)

¹⁸ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

¹⁹ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.

²⁰ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

²¹ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.

²² Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

La Mucopolisacaridosis tipo II se divide en dos tipos, la tipo IIA que se considera la forma severa, y la tipo IIB que es moderada. Las manifestaciones clínicas en la MPS IIA se presentan en los primeros meses de vida, mientras que en la tipo IIB se presentan más tardíamente, con mayor frecuencia entre los 3 a 4 años de edad. Las características clínicas son facies tosca, opacidad corneal, macroglosia, rinorrea, hipertrofia gingival, hirsutismo, cuello y tórax cortos, manos en garra, hipercofosis lumbar, hernias inguinales y umbilicales, hepatoesplenomegalia leve, engrosamiento de tejidos blandos y cartílagos, disostosis posea, apnea del sueño, valvulopatía y miocardiopatía; es característico que en la MPS tipo IIA se produzcan cambios neurológicos como trastornos de tipo cognitivo, hiperactividad y agresividad; a diferencia del tipo IIB en la que presenta un desarrollo de tipo neurológico normal²³. (1,7,8)

Las complicaciones que presentan son secundarias al depósito de GAG's, en la cavidad supraglótica produciendo aumento progresivo de apnea del sueño, así como infecciones respiratorias secundarias al depósito a nivel traqueobronquial, pueden producirse otitis medias, hipoacusias, mielopatía cervical, compresión medular, artropatías de cadera articulaciones rígidas, síndrome del túnel del carpo, mano en garra. La mortalidad en éste tipo de pacientes se presenta a partir de la segunda década de la vida sin embargo puede presentar mayor longevidad, el pronóstico depende de las fallas cardíacas y respiratorias que pueda llegar a presentar el paciente²⁴. (1,7,8)

²³ Ibídem

²⁴ Ibídem

-Mucopolisacaridosis III (Síndrome de Sanfilipo)

La MPS tipo III se divide en cuatro, cada uno con su respectiva enzima lisosomal deficiente, a pesar de que no tiene tanta diferencia en cuanto a los rasgos fenotípicos, si lo presentan en heterogeneidad alélica, polimorfismo de la patología y la presencia de Heparán sulfato como el GAG presente en orina. Las MPS III más comunes son los subtipos A y B.²⁵ (1)

El Síndrome de Sanfilipo A presenta deficiencia en la α -N-sulfoglucosamina sulfhidrolasa, el gen alterado es el SGSH, hasta el momento se han reportado 140 mutaciones, con alteración en el locus 17q25.3²⁶. (1)

El tipo B, presentan deficiencia en la enzima α -N-acetilglucosaminidasa, el gen implicado es el NAGLU, con un total de 153 mutaciones y el locus alterado es el 17q21.2²⁷ (1)

En el tipo C se encuentra ausencia de α - glucosaminido N-acetiltransferasa, con alteración en el gen HGSNAT, con un total de 64 mutaciones, implicando el gen 8p11.21. ²⁸(1)

²⁵ Ibídem

²⁶ Ibídem

²⁷ Ibídem

²⁸ Ibídem

Y por último, el tipo D, en donde no hay presencia de la enzima N acetilglucosamina – 6 – sulfatasa, con alteraciones tanto en el gen GNS y el locus 12q14.3, con menor cantidad de mutaciones reportadas siendo aproximadamente 23.²⁹ (1)

Las manifestaciones clínicas pueden llegar a variar entre los diferentes fenotipos, sin embargo se encuentran en común: retraso neurológico, el cual se produce por degeneración, se logra identificar a partir de los 6 a los 10 años de edad, encontrando de igual forma retraso en el lenguaje, hiperactividad, agresividad y trastornos del sueño. Los rasgos dismórficos que presenta son más sutiles que en los demás tipos de MPS, persistiendo la macroglosia, cejas pobladas, labio inferior grueso y evertido, dolicocefalia, surco nasolabial prominente, hirsutismo, hipoacusia, otitis e infecciones de vías aéreas superiores de repetición, y con menor frecuencia hepatomegalia, macrocefalia, hernias inguinales. No es frecuente aunque se presenten anormalidades cardiacas o esqueléticas.³⁰ (1,7)

Las complicaciones se dividen en tres fases. La primera fase inicia a e3 años, la cual se caracteriza por presentar hipoacusia, retraso en el lenguaje, ausencia de control de esfínteres, otitis de repetición, faringitis y diarrea. La segunda fase se presenta entre los 3 y 4 años de edad en donde se hacen evidentes los trastornos del sueño, se presenta hiperactividad y agresividad, en pocos casos se llegan a presentar alteraciones musculoesqueléticas como escoliosis, cifosis, lordosis lumbar u síndrome del túnel del carpo. La tercera fase se encuentra al llegar a la primera década de la vida, en la que se produce un cese de la hiperactividad, se

²⁹ *Ibíd*em

³⁰ *Ibíd*em

produce aumento de la espasticidad, produciendo pérdida del equilibrio, presencia de crisis convulsivas, y de forma progresiva se presenta incapacidad permanente ya que se altera el mecanismo de la deglución, así como la absorción. La mayoría de los pacientes con éste tipo de MPS, fallecen en la tercera década de la vida secundario a infecciones respiratorias severas.³¹ (1,7)

-Mucopolisacaridosis tipo IV (Enfermedad de Morquio)

En la enfermedad de Morquio existen dos subtipos, la tipo IVA y la tipo IV B. con una frecuencia que oscila de 1/75000 a 1/200,000. En éste tipo de MPS, se encuentra afectado el sistema osteoarticular y el tejido de sostén secundario a alteraciones por metabolismo del querrán sulfato y condroitin sulfato; produciendo lesión permanente y de tipo progresivo en los fibroblastos u los leucocitos. Los genes afectados son los encargados de codificar para la enzima GALNS la cual hidroliza el condroitin sulfato de N- acetil- D- galactosamina- 6-sulfato y las unidades de queratán sulfato de la D- galactosa 6- sulfato. ³²(1,7)

La enzima afectada en el Síndrome de Morquio tipo IVA es la galactosamina 6 sulfato sulfatasa, encontrando en orina el GAG queratán y condroitin sulfato, teniendo al gen implicado el GALNS, en el locus 16q24.3 con un total de aproximadamente 309 malformaciones reportadas; mientras que en el síndrome de morquio tipo IV B se encuentran en orina los GAG queratán sulfato, el gen que se

³¹ *Ibíd*em

³² *Ibíd*em

encuentra alterado es el GLB1 en el locus 3p22.3, con un total de 186 malformaciones³³. (1,7)

Las manifestaciones clínicas, se presentan entre el primer al tercer año de vida, presentando talla baja, tronco corto, pectum carinatum, cifoescoliosis, hiperlaxitud, inestabilidad de la columna cervical y vertebras en cuña u ovoides. De las características faciales que presentan, no es muy marcada la fices tosca, prognatismo, boca amplia, puente nasal plano, opacidades en la córnea, malformaciones y caries dentales, hipoacusia, cuello corto, hipoplasia odontoidea, hiperlaxitud de las articulaciones en cadera y en extremidades inferiores se presenta genu valgo y pie plano. En la radiografía se encuentran metacarpos cortos y anchos, coxa valga, cabezas femorales pequeñas o aplanadas. A nivel neurológico, el neurodesarrollo se mantiene, sin embargo puede presentar compresiones de médula secundario a las lesiones vertebrales, produciendo debilidad progresiva o parálisis³⁴. (1,7,11)

Las complicaciones que se presentan dependen de la severidad de las lesiones o de la edad del paciente, presentando con mayor frecuencia lesiones cervicales secundarias a hipoplasia odontoidea, restricciones respiratorias por malformación a nivel torácico, escoliosis y hepatoesplenomegalia³⁵. (1,7)

-Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteauxx – Lamy)

³³ Ibídem

³⁴ Ibídem

³⁵ Ibídem

Mucopolisacaridosis en la que se encuentra ausencia de la enzima N acetulgalactosamina 4 sulfatasa (arilsulfatasa B), la cual presenta presencia de condroitin sulfato y dermatán sulfato en orina, el gen implicado es el ARSB junto con el locus 5q14.1, con un aproximado de 167 mutaciones reportadas. La prevalencia de éste síndrome se encuentra entre 1 / 43261 hasta 1/1.505.160 nacidos vivos³⁶. (1,6,7)

Las características clínicas que se encuentran se presentan secundario a la acumulación de dermatán sulfato, presentando dos tipos de MPS tipo VI, la forma leve la cual presenta un inicio tardío, con alteraciones musculo esqueléticas leves, y la severa la cual presenta complicaciones cardiacas con posible defunción en la segunda o tercera década de la vida³⁷. (1,7)

Ambos presentan como características clínicas la talla baja para la edad, disostosis múltiple, rigidez articular, opacidad corneal, facies tosca, valvulopatías y miocardiopatías, las cuales son la principal causa de defunción.

Físicamente pueden presentar macrocefalia, frente prominente, puente nasal deprimido, compromiso pulmonar, hernias inguinales o umbilicales, sin alteraciones a nivel intelectual³⁸ (1,6)

Se producen complicaciones a nivel pulmonar, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, glaucoma y edema de papila con atrofia óptica, así como estenosis y/o

³⁶ Ibídem

³⁷ Ibídem

³⁸ Ibídem

insuficiencia de las válvulas mitral, tricúspide, aórtica, produciendo también endocarditis e hipertrofia ventrículo auricular³⁹. (1,6)

-Mucopolisacaridosis VII (Síndrome de Sly).

MPS que se caracteriza por ausencia de la enzima B- glucuronidasa generando acumulación de ácido glucorónico, presentando en orina los GAG dermatán y heparán sulfato, las alteraciones se encuentran en el gen GUSB en el locus 7q11.21. La prevalencia es de 1/ 250,000 nacidos vivos⁴⁰. (1,10)

Las características que principalmente se presentan son talla baja, macrocefalia, facies tosca, cuello corto, opacidades corneales, pectum carinatum, cifosis, escoliosis, hepatomegalia, esplenomegalia, hernia umbilical, hernia inguinal, disostosis múltiple, hipoplasia odontoidea, hipertrichosis, displasia acetabular, articulaciones contraídas, retardo del neurodesarrollo, hidrocefalia y en las manifestaciones prenatales se ha encontrado hidrops fetal⁴¹. (1,7)

Las complicaciones que se presentan en este síndrome, son por hernias inguinales, umbilicales, hepatomegalia, esplenomegalia y opacidad corneal, así como las secundarias por infecciones respiratorias, sin embargo la complicación más grave es la presencia de hidrops fetal⁴². (1,10)

³⁹ Ibídem

⁴⁰ Ibídem

⁴¹ Ibídem

⁴² Ibídem

-Mucopolisacaridosis tipo IX (Síndrome de Natowicz)

En éste tipo de MPS, se produce acumulación de ácido hialurónico, secundario a la falta de la enzima hialuronoglucosaminidasa, encontrando ácido hialurónico como GAG en orina, las alteraciones se encuentran en el gen HYAL1 en el locus 3p21.31 con un total de 3 mutaciones reportadas. ⁴³(1)

Las características clínicas son la presencia de talla baja. Úvula bífida, paladar hendido, puente nasal deprimido, acumulación de masas en tejido blando periarticular, cambios faciales, otitis media y erosiones acetabulares las cuales son signos característicos ⁴⁴ (1,7)

-Deficiencia de múltiples sulfatasas

Se caracteriza por el depósito de esfingolípidos, esteroides y glucosaminoglucanos sulfatados.

Las características que se presentan pueden ser: talla baja, facies tosca, frente amplia, aplanamiento facial, pérdida de la audición, disostosis múltiple, hipotonía neonatal, ictiosis severa, hepatomegalia, esplenomegalia, retraso del desarrollo mental y psicomotor, ataxia e hiperreflexia puede clasificarse como neonatal y de la infancia tardía la cual se presenta desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, y la juvenil la cual se presenta de los dos años a los 4 años de edad⁴⁵. (1,7)

⁴³ Ibídem

⁴⁴ Ibídem

⁴⁵ Ibídem

Diagnóstico de MPS

Para hacer el diagnóstico de MPS, inicialmente debe hacerse una historia clínica completa, en la cual deben especificarse los antecedentes familiares sobre presentación de alguna característica clínica que presente el paciente con respecto a otros familiares, ya que el mecanismo es de tipo herencia autosómico recesivo, excepto la MPS tipo II la cual es ligada al X, V. (8)

Es importante especificar la edad de inicio de las características clínicas, así como el orden cronológico de aparición de éstas. De igual forma es indispensable especificar si se han presentado complicaciones propias de la patología de base, así como la evolución que éstas tengan⁴⁶. (1,5,8,16,20)

En este contexto, Suarez-Guerrero (2016), establece que las características clínicas que presentan los pacientes, son indispensables para la orientación diagnóstica. (1)

El diagnóstico se realiza con la demostración de glucosaminoglicanos en orina, en donde, si se encuentra positiva (elevados) el siguiente paso es la búsqueda de enzimas deficientes, más la presencia de las características clínicas en la exploración física y en la radiológica. (5,8)

Los hallazgos imagenológicos de mayor apoyo para el diagnóstico son la presencia de disostosis ósea encontrada por radiología, presencia de anomalía en la

⁴⁶ Ibídem

sustancia blanca así como espacios perivasculares en los casos graves que pueden encontrarse en la RMN.⁴⁷ (1,8)

Una vez que se tiene la sospecha inicial, se debe continuar con el tamizaje y posteriormente con los estudios confirmatorios. Los estudios de tamizaje son iguales para todos los subtipos de MPS, en donde la finalidad es determinar cuál GAG es el que se excreta en orina. Debe tenerse en cuenta que entre mayor sea la edad del paciente, la excreción de los GAGs va disminuyendo, sin embargo no exime que no presente dicha patología. Una vez que se identifica el GAG en orina, se orienta al tipo de ensayo enzimático que debe realizarse, la determinación enzimática se puede realizar en plasma, leucocitos y en fibroblastos, y el estudio confirmatorio debe realizarse con determinación en leucocitos o fibroblastos para poder establecer diagnóstico definitivo.⁴⁸ (1,5,7, 17)

Por tanto, Suarez-Guerrero (2016), señala que se debe realizar estudio molecular, siempre y cuando se esté disponible. Se recomienda realizar asesoría genética adecuada para buscar a los portadores en la familia, para poder evitar nuevos casos. (1)

Para el diagnóstico de deficiencias cognitivas o alteraciones en el neurodesarrollo es un reto para el pediatra, ya que pueden presentarse inicialmente como pacientes con problemas típicos de un cuadro de déficit de atención e hiperactividad, o como un probable cuadro de espectro autista⁴⁹. (4,5,7)

⁴⁷ Ibídem

⁴⁸ Ibídem

⁴⁹ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3.

Muchos de éstos pacientes son subdiagnosticados o diagnosticados tardíamente ya que es una enfermedad progresiva⁵⁰. (4) Por lo que el cuadro clínico puede ser variado, presentándose desde hiporexia, pérdida de peso, dificultad para poder dormir, diarrea, hematoquezia, melena, dolor abdominal, cefalea, dolor torácico, retraso en el neurodesarrollo, o retraso a nivel intelectual para la edad⁵¹. (4,5, 18)

Tratamiento y manejo de las mucopolisacaridosis.

El tratamiento de las MPS se encamina en evitar que la enfermedad progrese de manera rápida para poder mejorar la calidad de vida. Actualmente existen dos tipos de tratamientos, el primero se encamina al trasplante de células hematopoyéticas (HSCT) y el segundo, la terapia de reemplazo enzimático (ERT)^{52 53 54}. (1,2,4,5,7,19)

La terapia con trasplante es el método que presenta mayor cantidad de complicaciones. Éste método ocasionalmente se utiliza en casos severos. Cuando se realiza el diagnóstico oportuno y se inicia el manejo con ERT, disminuye la severidad de la enfermedad⁵⁵. (4,7)

Para la MPS I, se ha reportado un buen resultado de HSCT de forma temprana, sin embargo, como no son diagnosticados todos los casos de forma oportuna y deben

⁵⁰ *Ibíd*em

⁵¹ *Ibíd*em

⁵² Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Revista Chilena de Pediatría* 2016; 87 84): 295-304.

⁵³ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. *J. Nepal Pediatric Soc.* September – December 2016, vol 36, 295- 297.

⁵⁴ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3.

⁵⁵ *Ibíd*em

tratarse con ERT administrada por vía endovenosa, que emplea laronidasa (a- L-iduronidasa recombinante humana)⁵⁶. (1) Se recomienda la terapia de trasplante en niños menores de 2 años de edad que no tengan afección a sistema nervioso central (SNC). La terapia de reemplazo hormonal se recomienda en aquellos pacientes con enfermedad de leve a moderada, o aquellos con deterioro neurológico. Para evitar el retraso en el neurodesarrollo, se debe realizar el trasplante HSCT antes de los dos años de edad⁵⁷. (2,9,10, 15)

La loranidasa (humana recombinante a-L-iduronidasa), fue la primera enzima de reemplazo que se utilizó como parte del tratamiento, siendo aprobada desde 2003 en estados Unidos y en Europa. Los beneficios clínicos, incluyen mejoría en el test de caminata de seis minutos, mejoran la capacidad vital forzada, así como disminución de la hepatomegalia y niveles urinarios de GAGs, mejora la función cardiaca ya que disminuye la hipertrofia ventricular⁵⁸. (2,9)

Las dosis que se administran son de 100 u/kg/semana, y en pacientes en los que se realiza la HSCT, se utilizan células del cordón umbilical o de medula ósea⁵⁹. (2)

En el caso de la MPS II se emplea para tratamiento ERT con idurosulfasa (I2S) y el HSCT; aunque no ha sido tan efectivo el HSCT⁶⁰. (1)

⁵⁶ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

⁵⁷ Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.

⁵⁸ Ibídem

⁵⁹ Ibídem

⁶⁰ Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.

En la MPS III no se ha desarrollado ERT, dado que el principal compromiso es el SNC, y hasta ahora, el tratamiento enzimático no logra atravesar SNC⁶¹. (1)

La enfermedad de Morquio o MPS IV tiene tratamiento aprobado por la FDA, sin embargo la terapia de reemplazo enzimático es solo para la tipo IV A, en donde se utiliza elosulfasa alfa⁶². (1,9,11)

La terapia enzimática, para la MPS VI se realiza con galsulfasa, sin embargo también se ha propuesto la combinación con ERT y HSCT, aunque el tratamiento principal es el enzimático⁶³. (1)

Las demás MPS no tienen hasta el momento terapia enzimática de reemplazo, sin embargo debe darse manejo multidisciplinario para que se de tratamiento de sostén⁶⁴. (1,9)

El pronto inicio de la terapia de reemplazo, reduce las complicaciones a nivel de diferentes órganos y sistemas.

1.2 Antecedentes específicos.

Las alteraciones cardiacas que se producen en la MPS, son secundarias al depósito de los GAGs, generando cambios valvulares, musculares, cardiacos, y del sistema

⁶¹ Ibídem

⁶² Ibídem

⁶³ Ibídem

⁶⁴ Ibídem

de irrigación (con mayor frecuencia las arterias coronarias), presentándose con mayor severidad en las MPS tipo I, II y VI⁶⁵. (3).

El tratamiento que se ha propuesto a base de HSCT y ERT es posible mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se ha demostrado que la terapia enzimática reduce el volumen ventricular izquierdo en pacientes que presentan miocardiopatía⁶⁶. (3)

En pacientes que presentan MPS I con cardiomiopatía severa, se sugiere el uso combinado de terapia de trasplante junto con la enzimática⁶⁷. (3)

La valoración cardiológica en las MPS, es uno de los pilares para poder dar un adecuado manejo y seguimiento adecuado y mejorar la calidad de vida⁶⁸. (3)

En el seguimiento por cardiología es importante buscar consanguinidad, antecedentes familiares sobre presentación de alteraciones enzimáticas, raza y étnica⁶⁹. (3)

Durante la consulta es importante la búsqueda intencionada de antecedentes familiares relacionados así como consanguinidad, y a la exploración física, buscar malformaciones en columna, displasia de cadera, hernia inguinal, infecciones respiratorias frecuentes, dismorfia facial, opacidad corneal o retinitis, soplos cardiacos, bloqueos aurículoventriculares, coronariopatías⁷⁰. (3,7,10,11)

⁶⁵ Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44: 122.

⁶⁶ Ibídem

⁶⁷ Ibídem

⁶⁸ Ibídem

⁶⁹ Ibídem

⁷⁰ Ibídem

Los bloqueos aurículoventriculares pueden ser progresivos, aumento de la masa ventricular por depósito⁷¹. (3)

Dentro de los estudios de imagen se encuentran el ultrasonido dimensional en modo M y Doppler el cual es el gold standard para diagnóstico de alteraciones cardiacas en MPS⁷². (3)

El daño a nivel valvular en las MPS, es frecuente secundario al depósito de GAGs, produciendo engrosamiento de las mismas y fibrosis de las valvas, así como estenosis progresiva⁷³. (3)

El problema que radica en las valvas, es que progresa la fibrosis, así como el aumento del volumen del miocardio secundario a persistencia del depósito de GAGs por lo que empeora progresivamente la enfermedad. La fase terminal de la patología radica en que se presentan calcificaciones de las valvas, sí como rigidez de las mismas causando estenosis valvular. La infiltración intramiocárdica de los GAGS y su depósito, presentan engrosamiento y rigidez muscular, no permitiendo la adecuada contractilidad del músculo cardiaco⁷⁴. (3,5,7,11)

La fibroelastosis endocárdica es una de las más raras presentaciones de alteraciones cardiacas en la MPS, en donde el endocardio presenta una apariencia

⁷¹ Ibídem

⁷² Ibídem

⁷³ Ibídem

⁷⁴ Ibídem

ecogénica densa y presencia de fibrosis a nivel muscular. La dilatación reduce la elasticidad de la aorta ascendente⁷⁵. (3,7)

La angiografía coronaria debe indicarse en pacientes en los que se sospechen alteraciones cardíacas congénitas⁷⁶. (3)

El péptido natriurético (BPN) y su precursor, son útiles para distinguir entre disnea pulmonar y cardíaca, sin embargo en pacientes con MPS es difícil poder hacer la diferencia. El BPN es útil para establecer en que momento iniciar terapia de monitorización cardíaca en todo aquel paciente con alteraciones moderadas a severas como estenosis mitral severa o soplo aórtico⁷⁷. (3,11)

El manejo de cardiomiopatía en pacientes con MPS, se considera la patología más representativa de las alteraciones cardíacas agresivas, así como de las que producen deterioro cardíaco. La hospitalización se requiere para el manejo farmacológico⁷⁸. (3)

Cuando la cardiomiopatía es secundaria a enfermedad valvular el curso clínico es diferente, así como menos severo. En éste tipo de pacientes, las terapias farmacológicas pueden prevenir o reducir el riesgo de falla cardíaca. Ésta presentación es indicación para cirugía⁷⁹. (4,9,)

⁷⁵ Ibídem

⁷⁶ Ibídem

⁷⁷ Ibídem

⁷⁸ Ibídem

⁷⁹ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3.

La cardiomiopatía frecuentemente se asocia a enfermedades o alteraciones valvulares, requiriendo tratamiento farmacológico y quirúrgico para colocación de válvula⁸⁰. (4)

La enfermedad coronaria es frecuentemente reportada en este grupo de pacientes. Se indica realizar test de stress con ECG Holter, ECO stress, RMN⁸¹. (4)

En pacientes en los que se indica recambio valvular, es necesario realizar angiografía coronaria⁸². (4)

En el estudio inicial, en el ecocardiograma, se encuentra asimetría ventricular así como hipertrofia septal, aumento del grosor de la válvula aórtica y mitral, así como posterior estenosis de las mismas⁸³. (4)

En pacientes con MPS, es indispensable el tratamiento y monitorización cardiacos, ya que tienen rápida progresión de la enfermedad⁸⁴. (3)

Para la monitorización y seguimiento de los pacientes es indispensable realizar ecocardiograma con ecocardiografía⁸⁵. (3)

⁸⁰ Ibídem

⁸¹ Ibídem

⁸² Ibídem

⁸³ Ibídem

⁸⁴ Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44: 122.

⁸⁵ Ibídem

Éstos pacientes deben ser tratados con manejo médico como si presentaran falla cardíaca⁸⁶. (3).

Las estrategias conservadoras para el tratamiento incluyen el riesgo de cirugía cardíaca temprana, en casos con MPS severa, pacientes que tienen limitaciones para sus actividades diarias, alteraciones valvulares moderadas que no requieren cirugía⁸⁷. (3,9)

El reemplazo valvular se indica en pacientes con:

- a) Pacientes sintomáticos sin comorbilidades significativas
- b) Pacientes que no tienen alteraciones torácicas (pectum excavatum, pectum carinatum) para poder realizar una adecuada intubación orotraqueal.
- c) Pacientes asintomáticos con alteraciones valvulares severas con signos evidentes de progresión de la enfermedad (discapacidad de la función sistólica, dilatación de las cámaras, hipertensión pulmonar, arritmias).

La cirugía va encaminada a mejorar la sintomatología y las alteraciones cardíacas. Se ejerce en centros especializados, y se realiza la colocación de prótesis valvulares⁸⁸. (3,7,9)

Todos los pacientes con alteraciones valvulares requieren evaluación cardíaca, realizar ECG así como ecocardiografía una vez por año⁸⁹. (3)

⁸⁶ Ibídem

⁸⁷ Ibídem

⁸⁸ Ibídem

⁸⁹ Ibídem

Pacientes con síntomas que correspondan a falla cardíaca no controlada, requieren tratamiento farmacológico, así como evaluación cardiológica cada 3 a 6 meses, así como ecocardiografía y ECG. (9)

Cuando se indica cirugía, se requiere ser evaluado el caso en centros especializados de cardiología⁹⁰. (4)

Una vez iniciada la terapia enzimática es de suma importancia realizar seguimiento para valorar la disminución de organomegalias, como por ejemplo el uso de ultrasonido (USG) abdominal para realizar mediciones de hígado y bazo a los 6 y 15 meses de tratamiento; realizar mediciones de GAGs excretados por orina ya que deben presentar disminución en comparación al diagnóstico⁹¹. (4,5,11)

Se ha encontrado adecuada respuesta posterior al inicio del tratamiento enzimático, ya que se presenta disminución del depósito de GAG's en distintos órganos, mejorando la función de los mismos⁹². (5)

2.-Planteamiento del problema

⁹⁰ Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. *Clinical Pediatrics*, SAGE 1-3.

⁹¹ Sampayo- Cordero M, Miguel- Huguet Bernat, Padrdo- Mateos A, Malfettone A, Pérez- García J, Llombart- Cussac A, Cortés J, Moltó- Abad M, Muñoz- Delgado C, Pérez- Quintana M, Pérez- López J. Agreement between results of meta- analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS- II). *A new tool for evidence – based medicine in rare diseases. Orphanet Journal of rare diseases*. 2019 14: 230.

⁹² *Ibíd*em

Las mucopolisacaridososis como conjunto de patologías, constituyen entidades raras y poco estudiadas a lo largo del tiempo. El hospital para el niño poblano, al ser una unidad de tercer nivel de atención y centro de referencia para el manejo de alta especialidad, cuenta con un grupo de pacientes con estas enfermedades.

Las complicaciones que se presentan a nivel cardiovascular, son de gran importancia en la mortalidad y en la calidad de vida de los pacientes, por lo que es de suma importancia valorar la respuesta al tratamiento enzimático.

3.- Justificación.

El compromiso cardiaco en el espectro de pacientes con MPS es indispensable para el manejo hemodinámico de éstos, principalmente en los que presentan MPS tipo I, II y VI.

Dentro de las patologías más frecuentes que se presentan encontramos los defectos valvulares, seguidos de la cardiomiopatía y afectación coronaria.

Los pacientes portadores de mucopolisacaridososis más allá del tratamiento enzimático específico para la patología con la que cuentan, requieren un manejo multidisciplinario que garantice un tratamiento de óptimo, una mejora en la calidad de vida y una continua innovación en las estrategias con las cuales se abordan los retos terapéuticos que estos pacientes representan para el personal médico que labora en el hospital para el niño poblano.

En la literatura nacional e internacional, existe poca información sobre el seguimiento de los pacientes con estos padecimientos, así como del tratamiento y reevaluación de la monitorización cardíaca, comentando únicamente dentro de la literatura el tratamiento de soporte en pacientes con afecciones cardíacas.

Las valoraciones de pacientes con mucopolisacaridosis a nivel cardíaco, no ha tenido seguimiento estrecho en el hospital para el niño poblano, por lo que se podría implementar en consultas subsecuentes, en una base de datos para poder valorar la respuesta al tratamiento así como complicaciones que pudieran presentar los pacientes.

4.-Preguntas de Investigación

- 1.- ¿Existen cambios en la exploración previa y posterior al inicio del tratamiento enzimático en pacientes con mucopolisacaridosis?
- 2.- ¿Es posible documentar mejoría en la calidad de vida a nivel cardíaco de este grupo de pacientes una vez iniciado el tratamiento enzimático?

5.- Objetivos

5.1.- General

Determinar los cambios que presentan los pacientes tanto en la exploración física, radiográfica, ecográfica y por electrocardiograma en comparación con los

resultados obtenidos previo al inicio del tratamiento enzimático, y posterior al inicio del mismo en pacientes con mucopolisacaridosis que reciben terapia de sustitución enzimática en el hospital para el niño poblano.

5.2.- Específicos

-Realizar exploración física, radiografía de tórax, ecocardiografía y electrocardiograma posterior al inicio del tratamiento con reemplazo enzimático en pacientes con mucopolisacaridosis que pertenecen al programa de sustitución enzimática del Hospital para el Niño Poblano.

-Comparar los resultados de los estudios realizados previos al inicio del tratamiento enzimático y los encontrados posteriores al inicio del mismo, e identificar las diferencias para valorar respuesta al tratamiento.

-Valorar los cambios que se producen posterior al inicio del manejo enzimático, y comparar si son significativos.

-Valorar los cambios sintomáticos en pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis previo y posterior al inicio del tratamiento enzimático en los pacientes que pertenecen al programa de sustitución enzimática del hospital para el niño poblano.

6. Hipótesis.

Constatar la mejoría clínica de los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis, comparando la exploración física así como los estudios de gabinete (radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma) posterior al inicio de la terapia de sustitución enzimática administrada en los pacientes que pertenecen a este programa en el hospital para el niño poblano.

7. Metodología.

7.1.- Abordaje metodológico.

En el proyecto de investigación se incorporó el análisis de las MPS existentes en la bibliografía, y de igual forma, se realizó un análisis sobre las MPS a las que actualmente se les da tratamiento enzimático y seguimiento cardiológico en el hospital para el niño poblano.

Se analizaron los resultados de la primera consulta cardiológica, así como los cambios que presentaron posterior al inicio del tratamiento enzimático, apoyándonos en resultados de estudios de electrocardiograma, radiografía de tórax, clínica y ecocardiograma; y comparando resultados.

8.- Material y métodos

8.1 Descripción general del estudio

Se realizó un estudio de tipo longitudinal, observacional y descriptivo en el cual se realizó exploración física, radiografía de tórax, ecocardiografía y electrocardiograma de control como parte del seguimiento cardiológico en pacientes diagnosticados con alguna enfermedad que forme parte del grupo de las mucopolisacaridosis y que cumpla con los criterios de inclusión estipulados en éste protocolo, con seguimiento en la consulta externa en donde se pretendió demostrar la eficacia a nivel cardiaco del tratamiento sustitutivo con terapia enzimática.

8.2 Tipo de estudio

- ∞ Por su temporalidad: longitudinal
- ∞ Por la intervención: observacional
- ∞ Por el objeto de estudio: descriptivo
- ∞ Por la recolección de los datos

8.3 Diseño y tipo de muestra

- Tipo de muestra no probabilístico

8.4.- Tamaño de la muestra

- Tamaño de la muestra por conveniencia

8.5 Ubicación en tiempo y espacio

El estudio se llevó a cabo en el hospital para el niño poblano en el periodo mayo

2018 a mayo 2020.

8.6 Marco muestral.

8.6.1 Criterios de selección

8.6.1.1 Criterios de inclusión.

- ⊖ Pacientes de ambo sexo
- ⊖ Pacientes pediátricos
- ⊖ Todo paciente diagnosticado con alguna patología del grupo de las mucopolisacaridosis que se encuentre actualmente en terapia de sustitución enzimática.
- ⊖ Pacientes recientemente diagnosticados que aún no inician tratamiento enzimático.

8.6.1.2 Criterios de exclusión.

- ⊖ Pacientes diagnosticados con mucopolisacaridosis que no formen parte del programa de terapia de sustitución enzimática del hospital para el niño poblano y que acudan a la institución a otro tipo de atención médica.
- ⊖ Pacientes diagnosticados y enviados como referencia únicamente para recibir tratamiento sustitutivo sin llevar seguimiento por las demás sub especialidades en nuestra institución.
- ⊖ Pacientes que fueron diagnosticados y se dieron de baja o se encuentran finados.
- ⊖ Pacientes que se integren al programa de sustitución enzimática del hospital para el niño poblano posterior al 1 de mayo de 2020.

8.7.1.3 Criterios de eliminación.

Pacientes que cuenten con alguna restricción documentada en expediente clínico por parte del médico tratante para someterse a pruebas de estudio de ecocardiografía y electrocardiograma en la valoración de la consulta de cardiología.

8.7.- Métodos para el análisis de los datos

Se analizaron tanto la exploración física, electrocardiograma, ecocardiograma y radiografía de tórax previo al inicio del tratamiento enzimático, así como en la última consulta de seguimiento. Valorando si presenta mejoría sintomática y con cambios favorables tanto en los estudios de imagen como en la exploración física.

8.8 Definiciones operacionales.

- **Mucopolisacaridosis:** grupo de patologías poco frecuentes, con prevalencia baja que se caracterizan por la deficiencia de ciertas enzimas que se encargan de metabolizar los glucosaminoglucanos (GAG). Al no contar con estas enzimas, se genera acumulación de dichos GAG a nivel intracelular, produciendo a largo plazo alteraciones en diferentes órganos secundarios al depósito.

-**RMN:** Resonancia Magnética

- **Terapia de reemplazo enzimático:** terapia que consiste en suministrar a un grupo de pacientes una proteína exógena, que en su organismo se encuentra sintetizada anormalmente, pudiendo ser por causa genética, metabólica, y, que requieren dicho

tratamiento para corregir o prevenir las manifestaciones clínicas que pueden presentarse secundario a su ausencia.

-TAC: Tomografía Axial Computarizada

-FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo

8.8.1 Operacionalización de variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años cumplidos	Cuantitativa	Rango	Porcentaje
GÉNERO	Diferencias biológicas con la adscripción a determinados roles sociales	Femenino o masculino	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
NIVEL SOCIOECONÓMICO	Conjunto de variables económicas, sociológicas,	Alto Medio Bajo	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	educativas y laborales por las que se califica a un individuo o un colectivo dentro de una jerarquía social				
TIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS	Clasificación de acuerdo al resultado obtenido según el tipo de mucopolisacaridosis que presente el paciente	Resultado metabólico de acuerdo a la deficiencia enzimática	Cualitativo o	Nominal	Porcentaje
TRATAMIENTO ENZIMÁTICO	Tratamiento acorde a la falta enzimática correspondiente	Reemplazo enzimático administrado	Cualitativo o	Nominal	Porcentaje
LUGAR DE ORIGEN	Clasificación de acuerdo al estado de origen	Estado de origen	Cuantitativo	Nominal	Porcentaje

8.8.2 Abreviaturas

- **MPS:** Mucopolisacaridosis

- **GAGs:** Glucosaminoglucanos
- **TAC:** Tomografía Axial Computada
- **RMN:** Resonancia magnética
- **FEVI:** Fracción de eyección ventricular izquierda

9. Recursos

9.1 Recursos humanos

-Investigador responsable ante el Hospital para el Niño Poblano

Dra. Fabiola Nayeli Rivera Viguera

Residente de tercer año de la especialidad de Pediatría del Hospital para el Niño Poblano.

Correo electrónico: dra.riveraviguera@gmail.com Teléfono: 2225866075

-Investigadores asociados

1. Dr. Roberto Ignacio Maldonado Alonso

Médico adscrito al servicio de cardiología pediátrica del Hospital para el Niño Poblano.

2. Dra. Claudia Yazmin Cossío Mandujano

Médico adscrito al servicio de Medicina Interna pediátrica del Hospital para el Niño Poblano.

3. Dr. Eduardo Gracidas Sandoval

Médico adscrito al servicio de Urgencias del Hospital para el niño Poblano

9.2 Recursos Materiales:

- Ecocardiógrafo portátil
- Electrocardiógrafo portátil
- Estetoscopio
- Oxímetro de pulso
- Gel para exploración

9.3 Recursos financieros

Los gastos serán cubiertos por el investigador responsable, así como por los investigadores asociados.

9.4. Estrategia de trabajo

1. Registro del protocolo al Comité de Investigación HNP y presentación del mismo tanto a éste como al Comité de ética en Investigación, si se aprueba para su conducción, se revisará la base de datos del sistema con el que cuenta el hospital (PUTI), se revisará a todos aquellos pacientes que tengan diagnóstico

Mucopolisacaridosis en pacientes que se encuentren en el sistema, durante el periodo de estudio.

2. Revisión del expediente electrónico para recabar los datos relacionados con las variables del estudio, incluyendo edad, sexo, tipo de mucopolisacaridosis, diagnóstico y forma de diagnóstico, comorbilidades asociadas.

3. Actualización y seguimiento de tesis por asesor experto y metodología para discusión del mismo.

4. Redacción del informe final de la tesis.

9.5 Base de datos

Se solicita la base de datos de los pacientes que se encuentran con los diagnósticos de inclusión, con apoyo del servicio de informática del Hospital Para el Niño Poblano.

9.6 Ubicación espacio temporal del estudio.

El estudio se llevará a cabo en el Hospital para el Niño Poblano ubicado en Reserva territorial Atlixcáyotl, Concepción la Cruz, CP 72190, San Andrés Cholula, Puebla.

10. Aspectos éticos

El estudio deberá ser aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Hospital para el niño Poblano. Este protocolo está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, para la salud, Títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de Atención a la Salud. Reglamento federal título 45, sección 46, y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Por lo que se contara con un Consentimiento Informado por cada uno de los sujetos en estudio, se respetara el anonimato de cada sujeto, los datos obtenidos fueron exclusivamente para la elaboración del presente trabajo, se darán a conocer los resultados a todos aquellos que deseen conocerlos.

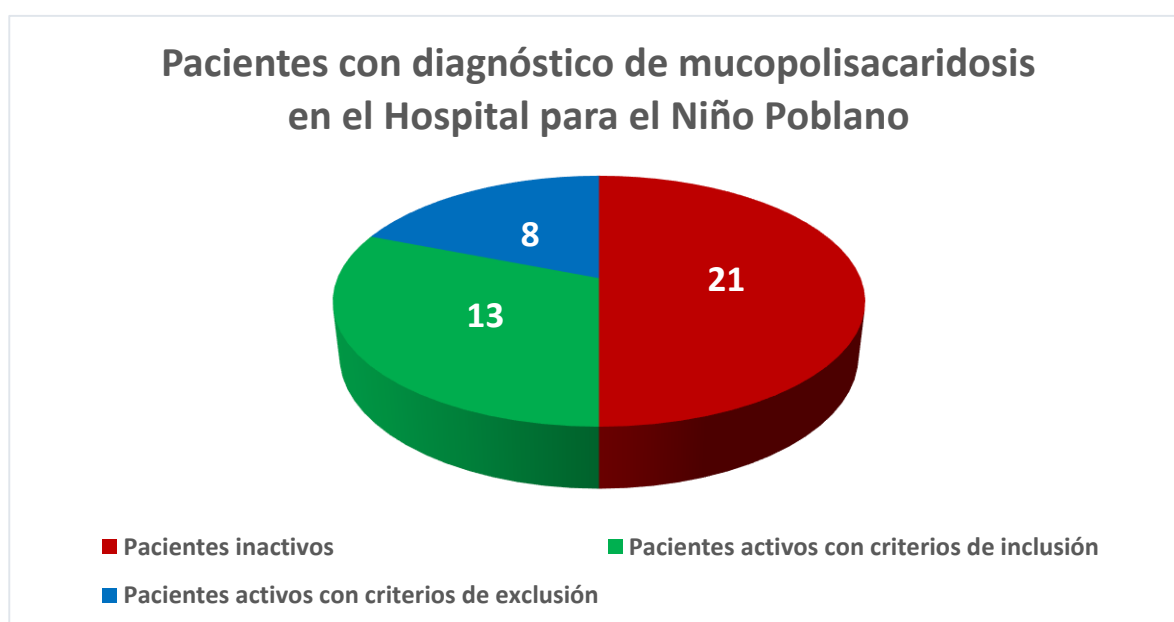
11. Resultados.

Se realizó análisis de los expedientes en el sistema electrónico de nuestra unidad hospitalaria con diagnóstico actual de “mucopolisacaridosis”, encontrando 42 pacientes; de los cuales, solamente 21 se encuentran activos y recibiendo

tratamiento en el programa de sustitución enzimática y enfermedades raras del Hospital para el Niño Poblano.

De estos 21 pacientes, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, razón por la cual se redujo la muestra a un total de 13 pacientes en terapia de sustitución enzimática para el estudio (Gráfico 1).

Gráfico 1. Número de casos de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis en el sistema electrónico del Hospital para el niño poblano, con aplicación de criterios de inclusión y exclusión.



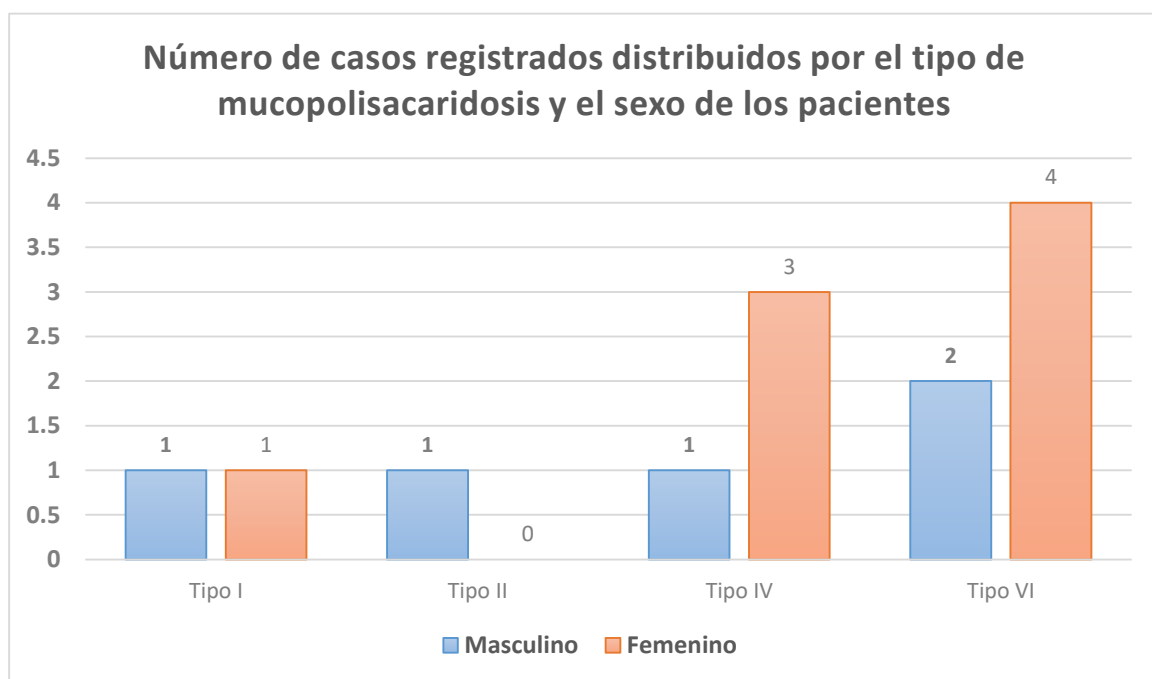
Elaboración propia, Julio 2020.

De acuerdo con los tipos de mucopolisacaridosis; se encontraron, dentro de la población estudiada, los tipos I, II, IV y VI.

La distribución encontrada, fue en relación 1:1 en las mucopolisacaridosis tipo I; en la mucopolisacaridosis tipo II se encontró un paciente del sexo masculino; y se

encontró un predominio del sexo femenino sobre el masculino en las mucopolisacaridosis tipo IV y VI (Gráfico 2).

Gráfico 2. Número de pacientes activos con tratamiento enzimático sustitutivo distribuidos por el tipo de mucopolisacaridosis y sexo.



Elaboración propia, julio 2020.

En cuanto a la distribución por sexo se encontró predominio del sexo femenino al masculino (ocho femeninos y cinco masculinos). (Gráfico 3.)

Gráfico 3. Número de casos registrados divididos por sexo.

NÚMERO DE PACIENTES INCLUIDOS DIVIDIDOS POR SEXO.



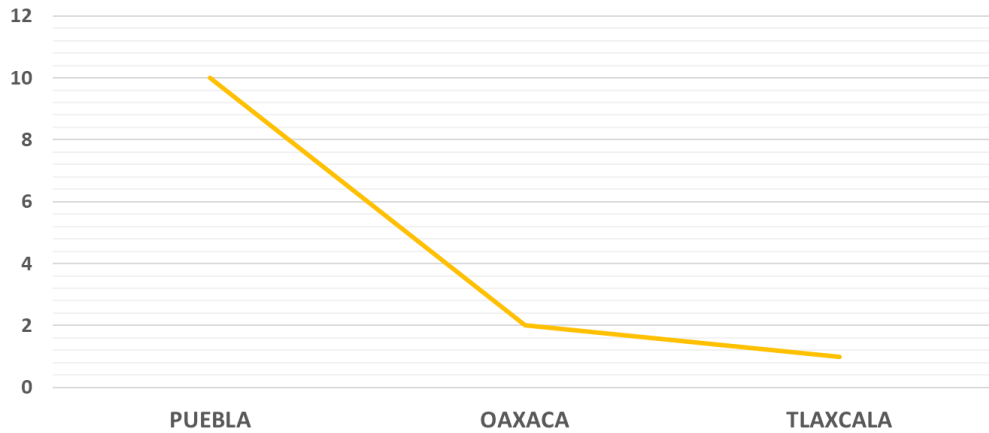
Elaboración propia, Julio 2020

En cuanto al estado de procedencia, se encontró que los pacientes a los que actualmente damos atención, son originarios de los estados de Puebla, Oaxaca y Tlaxcala.

Teniendo un total de 10 pacientes originarios del estado de Puebla, 2 del estado de Oaxaca y 1 del estado de Tlaxcala. (Gráfico 4.)

Gráfico 4. Número de pacientes por estado de origen.

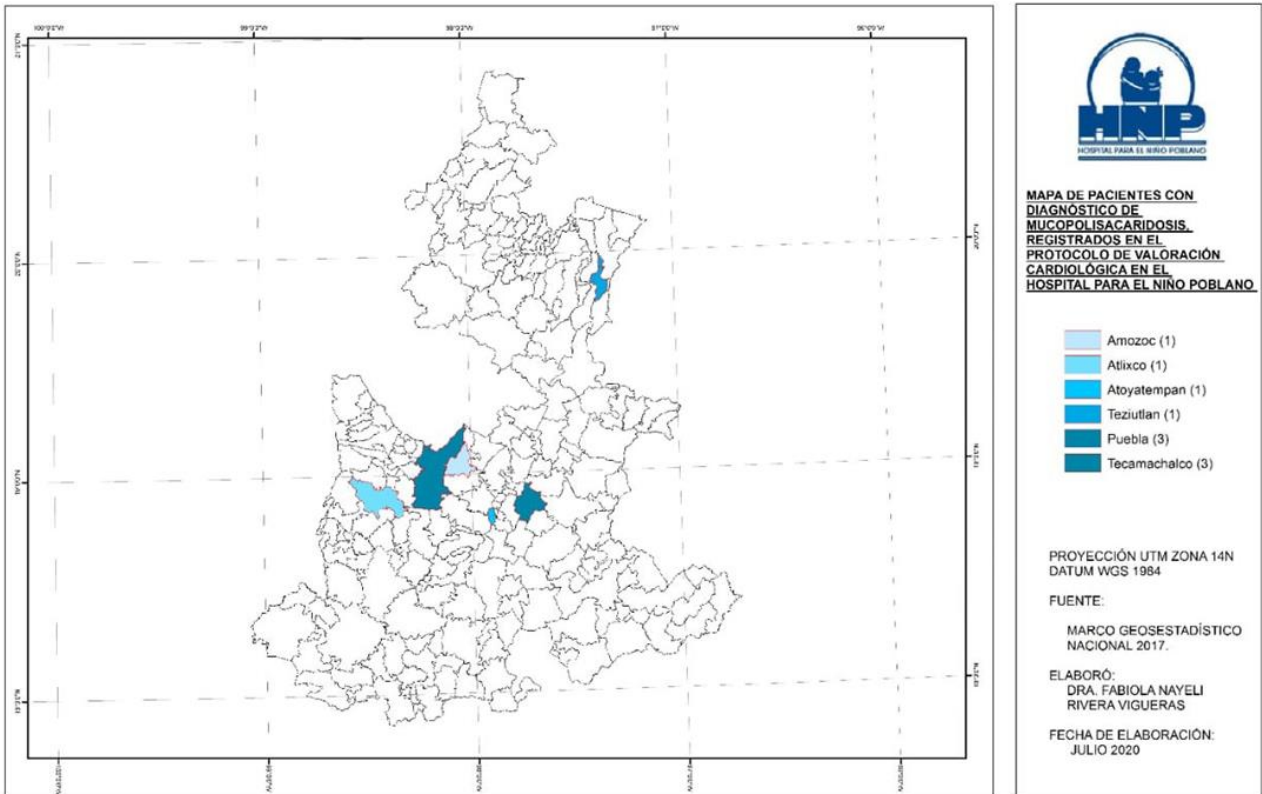
Número de casos por estado



Elaboración propia, Julio 2020

De los pacientes a los que damos seguimiento en el estado de Puebla, tienen predominio los originarios y residentes actuales del municipio de Puebla y Tecamachalco con una relación 1:1, seguidos de Amozoc, Atlixco, Atoyatempan y Tezihutlán. (Gráfico 5.)

Gráfico 5. Mapa de pacientes con diagnóstico de MPS registrados en el protocolo de valoración cardiológica en el Hospital para el Niño Poblano.

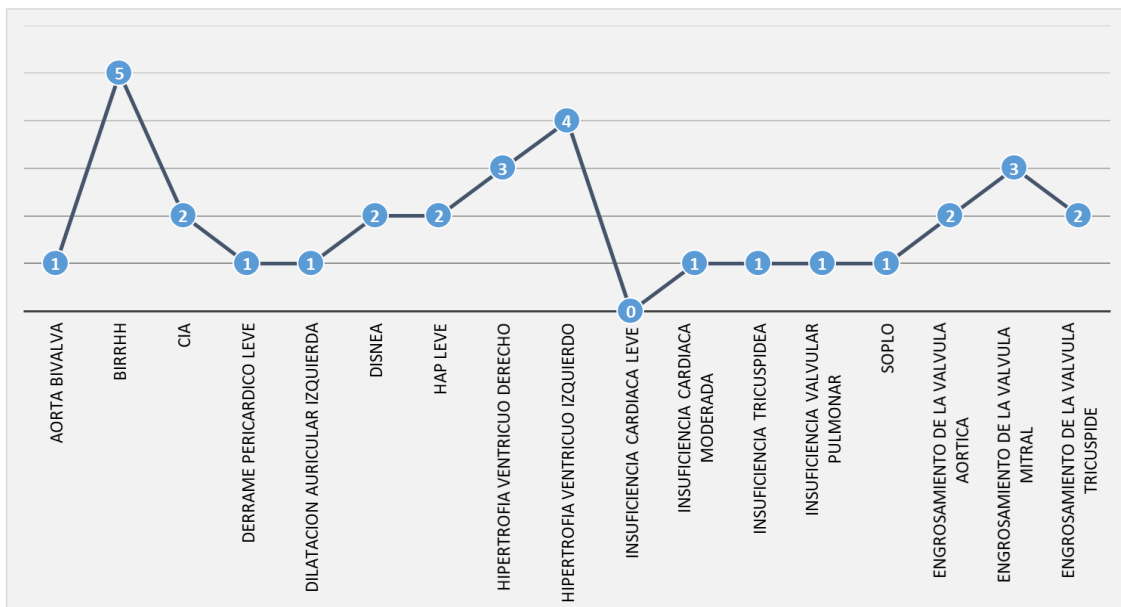


Elaboración propia, Julio 2020

Dentro de los síntomas o hallazgos en la primera consulta de valoración cardiológica, los pacientes presentaban con mayor frecuencia: aorta bivalva, Bloqueo de rama izquierda del haz de Hiz, derrame pericárdico leve, dilatación de cavidades, disnea, hipertensión arterial pulmonar, hipertrofia de cavidades, insuficiencia valvular, soplo, o engrosamiento valvular; los cuales se encontraron con la siguiente frecuencia: (Gráfico 6).

Gráfico 6. Síntomas y hallazgos en la exploración física al inicio del tratamiento enzimático.

SINTOMAS Y HALLAZGOS DE PACIENTES AL INICIO DEL TRATAMIENTO ENZIMÁTICO



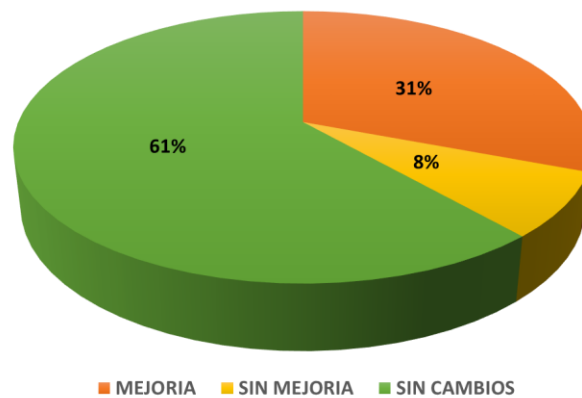
Elaboración propia, julio 2020.

En la última consulta de valoración cardiológica, se encontraron con mejoría en la fracción de eyección ventricular (cabe mencionar que todos los pacientes presentaron desde la primera consulta, FEVI mayor a 50%), limitación del crecimiento de cavidades, así como en la hipertensión pulmonar secundaria, disminución de fatiga y disnea, y mejoría en soplos a la auscultación.

Del 100% de los pacientes que se encuentran dentro del protocolo, encontramos que el 31% presentó mejoría marcada posterior al inicio del tratamiento, el 61% no presentó cambios al momento de la exploración, y únicamente 8% presentó avance la enfermedad con empeoramiento tanto a la exploración física como al momento de realizar estudio complementario de electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiograma.

Gráfico 7. Control de pacientes con diagnóstico de MPS que reciben terapia enzimática.

Control de pacientes con diagnóstico de MPS que recibieron terapia enzimática



Elaboración propia, Julio 2020

12. Conclusiones:

En resumen, se estudió un total de 13 pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis quienes actualmente reciben tratamiento de sustitución enzimática en el Hospital para el niño Poblano, encontramos un predominio del sexo femenino sobre el masculino, con la MPS tipo VI como la de mayor presentación.

Actualmente damos tratamiento a pacientes de distintos estados, la mayoría de ellos, son del estado de Puebla con un total de 10 pacientes, seguidos de Oaxaca con un total de 2, y 1 de Tlaxcala.

Sobre el seguimiento de los pacientes, en la valoración cardiológica de seguimiento, encontramos que 4 pacientes presentaron mejoría marcada, 8 pacientes persistieron sin cambios desde el inicio del tratamiento y 1 de ellos, presentó empeoramiento a pesar del tratamiento enzimático.

Los pacientes presentan posterior al inicio del tratamiento, mejoría en la calidad de vida, así como sintomáticamente.

13. Referencias bibliográficas.

1. Suarez-Guerrero JL, Gómez- Higuera PJI, Arias- Flórez JA, Contreras- García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Revista Chilena de Pediatría 2016; 87 84): 295-304.
2. Rao KS, Adhikari S, Shing S, Poudel S, Basnet S, Bishwakarma G. Hurler Syndrome. J. Nepal Pediatric Soc. September – December 2016, vol 36, 295- 297.
3. Boffi L, Russo P, Limongelli G. Early diagnosis and management of cardiac manifestations in mucopolysaccharidoses: a practical guide for paediatric and adult cardiologists. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44: 122.
4. Zebda M, Yildirim D, Cortes L, Chamarthi S. A delay in diagnosis of mucopolysaccharidosis reaching adolescence. Clinical Pediatrics, SAGE 1-3.
5. Sampayo- Cordero M, Miguel- Huguet Bernat, Padrdo- Mateos A, Malfettone A, Pérez- García J, Llombart- Cussac A, Cortés J, Moltó- Abad M, Muñoz- Delgado C, Pérez- Quintana M, Pérez- López J. Agreement between results of meta- analyses from case reports and clinical studies, regarding efficacy and safety of idursulfase therapy in patients with mucopolysaccharidosis type II (MPS- II). A new tool for evidence – based medicine in rare diseases. Orphanet Journal of rare diseases. 2019 14: 230.
6. Tebani A, Abily – Donoval L, Schmitz- Afonso Isabelle, Piraud M, Ausseil J, Zerimech F, Pilon C, Pereira T, Marret S, Afonso C, Soumeya B. Analysis of

mucopolysaccharidosis type VI through integrative functional metabolomics. *International Journal of molecular sciences*. 2019 20, 446.

7. Hsiang-Yu L, Ming-Ren C, Shan-Miao L, Chung-Lieh H, Dau-Ming N, Tung-Ming C, Chih-Kuang C, Shuan-Pei L. Cardiac characteristics and natural progression in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis III. *Orphanet Journal of rare diseases*. 2019. 14: 140

8. Semyacchkina N, Voskoboeva E, Zakharovaa E, Nikolaeva E, Kanivets I, Kolotii A, Baydakova G, Kharabadze M, Kuramagomedova R, Melinkova N. Case report: a rare case of Hunter syndrome (type II mucopolysaccharidosis) in a girl. *BMC Medical Genetics*, 2019, 20:66

9. Husuan- Chen H, Sawamoto K, W. Mason R, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, Oril K, oril T, Tomatsu S. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present and future. *Journal of human Genetics*. 2019

10. Guffon N, Froissart R, Fouilhox A, A rare late progression form of Sly syndrome mucopolysaccharidosis. Wiley 2019.

11. Mehmet- Umut A, Tord - D. A, Hernan A, Jane A, Kumar B, Kenneth – I B, Borgo A, Braunlin E, Yoshikatsu E, Gold J, Jester A, Jones S, Cengiz K, Mackenzie W, Ruschel – Marinho R, McFadyen A, McGill J, Mitchell J Muenzer J, Okuyama T, Orchard P, Stevens B, Thomas S, Walker R, Wynn R, Giugliani R, Harmatz P, Hendriksz C , Scarpa M. Recommendations for the management of MPS IV A:

systematic evidence – and consensus – based guidance. Orphanet Journal of rare diseases 2019. 14: 137

12. Crostelli M, Mazza O, Mariani M, Mascello D, Iorio C. Spine challenges in mucopolysaccharidosis. International Orthopedics. 2019. 43: 159 – 167

13. Sornalingam K, Javed A, Aslam T, Sergouniotis P, Jones S, Ghosh A, Ashworth J. Variability in the ocular phenotype in Mucopolysaccharidosis. Ophthalmol: August 2018.

14. R. Giugliani, A. Federhen, M. Rojas, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. Genet Mol Biol, 33 (2010), pp. 589-604.

15. .L. Suarez-Guerrero, A.K. Bello-Suárez, M.C. Vargas-Santos, G.A. Contreras-Garcia. Caracterización clínica, estudios genéticos y manejo de la mucopolisacaridosis tipo IVA. MÉD UIS, 26 (2013), pp. 43-50

16. Hendriksz C, Burton B, Fleming T, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A síndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. Springer 2014.

17. Correa Garzón Luz Norela. Mucopolisacaridosis. CCAP. Neuróloga infantil Universidad Militar Nueva Granada. Módulo 3. 30-37. Disponible en:

https://scp.com.co/precopold/precop_files/modulo_4_vin_3/mucopolisacaridosis.pdf

f

18. L. Bay, H. Amartino, C. Barreiro, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. Arch Argent Pediatr, 106 (2008), pp. 361-368

19. Y. Cheng, M.S. Verp, T. Knutel, J.U. Hibbard. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. J Perinat Med, 31 (2003), pp. 535-53

20. B. Manger, E. Mengel, R. Schaefer. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. Clin Rheumatol, 26 (2007), pp. 335-341