

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES CON  
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I A PARTIR DEL USO DE  
TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN EL  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA**

**P R E S E N T A**

**DRA. JAZMIN NAVARRO MUNGUÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. MAGDALENA CERÓN RODRÍGUEZ**

**COTUTOR DE TESIS:  
DRA. IRAIS ROMERO**



**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO, 2016**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**EVOLUCIÓN CLÍNICA EN LOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I  
A PARTIR DEL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN EL HOSPITAL  
INFANTIL DE MÉXICO**

---

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO**  
Directora de enseñanza y desarrollo académico

DIRECTOR DE TESIS:

---

**DRA. MAGDALENA CERON RODRIGUEZ**  
Departamento de Enfermedades Lisosomales  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

ASESOR METODOLOGICO:

---

**DRA. IRAIS ROMERO**  
Médico adscrito al departamento de Urgencias Pediátricas  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

MEXICO D.F FEBRERO 2016

*A mi padre y a mi madre,  
Por darme herramientas para ser quien soy,  
A los niños de México,  
Por ser los creadores de este mundo maravilloso,  
A mis asesores,  
Por su esfuerzo, apoyo y dedicación.*

## ÍNDICE

	Página
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>6</b>
<b>3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO</b>	<b>7</b>
Mucopolisacaridosis tipo I	7
Diagnóstico	10
Tratamiento actual de las mucopolisacaridosis	10
Terapia de reemplazo enzimático en MPS I	11
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>13</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>14</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>16</b>
<b>METODOLOGÍA</b>	<b>17</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>20</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES</b>	<b>21</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>46</b>
<b>CONCLUSIÓN</b>	<b>48</b>
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>49</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>50</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>51</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>52</b>

## RESUMEN

Dentro del grupo de las enfermedades por depósito lisosomal se describen las mucopolisacaridosis I (MPS I), que es una enfermedad metabólica producida por un déficit enzimático en  $\alpha$  L iduronidasa que da lugar a una acumulación de los glucosaminoglicanos dermatán y heparán sulfato en órganos y tejidos. Se hereda de una forma autosómica recesiva. Se conoce una prevalencia de 0.69 a 3.8 por cada 100 000 nacidos vivos. Actualmente las dos modalidades principales de tratamiento son la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TMH). **OBJETIVO:** En el presente trabajo se plantea el problema de determinar ¿Cuáles son los cambios clínicos y como modifica la calidad de vida después de haber iniciado la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con Mucopolisacaridosis tipo I atendidos en nuestra institución?.

**METODOS:** Pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I que se atienden en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo comprendido del 1 enero 2013 al 31 diciembre 2014, de 0 a 6 años de edad.

**CONCLUSION:** En esta serie de casos realizada se describió de manera temprana disminución del tamaño del borde hepático a partir de la 5° y 15° sesión de terapia de reemplazo enzimático, sin embargo, se observó una disminución tardía del borde esplénico a partir de la 30° sesión de reemplazo enzimático. Se presentó mejoría en los síntomas respiratorios al observar disminución importante en cuanto a la respiración ruidosa y a infecciones de vías aéreas superiores, por consiguiente mejor calidad de vida. La opacidad corneal presente en estos pacientes al inicio del tratamiento no tuvo cambios, sin embargo no se presentaron otras complicaciones tales como glaucoma, degeneración retiniana y atrofia óptica. No se observaron cambios importantes en cuanto a las deformidades óseas, con mejoría mínima en cuanto a arcos de movilidad, sin embargo, si una importante disminución del dolor articular a partir de la 10° y 15° sesión de reemplazo enzimático. La MPS tipo I, es una enfermedad multisistémica, y el tratamiento debe ser multifacético e involucra tanto la atención específica de la enfermedad como una red de apoyo familiar.

## INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de las enfermedades por depósito lisosomal se describen las mucopolisacaridosis (MPS), que son un grupo de errores innatos de los metabolismos producidos por una deficiencia de las enzimas necesarias para la degradación de los glicosaminoglicanos o mucopolisacaridos (8)

Las MPS son enfermedades progresivas y presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas, tanto físicas como mentales. La prevalencia de las MPS en conjunto se estiman en 1/22500 individuos. Todas son enfermedades hereditarias que se transmiten de forma autosómica recesiva, con excepción de la enfermedad de Hunter (MPS II) que se hereda en forma recesiva ligada al sexo. (8,5)

Actualmente se conocen once déficits enzimáticos responsables de siete enfermedades diferentes (MPS I, II, III, IV, VI, VII y IX). Todas las MPS son enfermedades con afección multisistémica, progresiva, con afectación del sistema nervioso central (retraso psicomotor), sistema esquelético (talla baja, disostosis múltiple), cardiovascular (miocardiopatía, hipertensión arterial), digestivo (hepato-esplenomegalia), ocular (opacidad corneal, cataratas, glaucoma, pérdida de la visión), respiratorio (infecciones de vías aéreas superiores de repetición), piel (infiltración dérmica de productos acumulados, facie tosca) así como talla baja. (5).

Durante las últimas décadas, las perspectivas para los pacientes con MPS han mejorado considerablemente, anteriormente la conducta era expectativa en espera de la evolución natural de la enfermedad, actualmente hay mejor comprensión de su patogénesis, avances en la atención y, por último, la disponibilidad de tratamientos específicos para la enfermedad para algunos de los trastornos (5).

Actualmente las dos modalidades principales de tratamiento son la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TMH), ambas ofrecen beneficios sustanciales, pero no curan la enfermedad.

## **ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO**

Durante los años 1900 a 1913, el Dr. Thompson de Edimburgo describió en tres hermanos de la familia Mc Leod la enfermedad que posteriormente se reconoció como síndrome de Hurler. La identificación de la naturaleza metabólica de estas enfermedades, caracterizadas por la presencia de mucopolisacariduria, se debe a los trabajos de Brante (1952) y de Dorfman y Lorinez (1957). Las descripciones de microscopia electrónica de Van Hoof y Hers de Lovaina, en 1965 y la historia natural de las distintas formas de enfermedad introdujeron el concepto de enfermedades lisosomales. (8)

Como ya se mencionó las MPS son enfermedades de depósito con acumulo anormal de oligosacáridos o glicosaminoglicanos (GAGs), producto de la degradación celular de los proteoglicanos, que constituyen las formas macromoleculares de los GAGs en la matriz extracelular. Los principales proteoglicanos degradados en los lisosomas celulares son el dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y condroitín sulfato, en cuyas vías catabólicas (los tres primeros) participan las enzimas cuya deficiencia da lugar a las distintas MPS (5,8)

### **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I (SINDROME DE HURLER)**

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad metabólica producida por un déficit enzimático en  $\alpha$  L iduronidasa que da lugar a una acumulación de los glucosaminoglicanos dermatán y heparán sulfato en órganos y tejidos. La alfa-L-iduronidasa es una enzima encargada de la degradación de dermatán sulfato, con un peso molecular de 74 kDa que hidroliza los residuos terminales de ácido alfa-L.iduronico. Su gen está localizado en la región cromosómica 4p16.3 y se hereda de una forma autosómica recesiva. Actualmente se conocen más de 80 mutaciones en el gen, con una prevalencia de 0.69 a 3.8 por cada 100 000 nacidos vivos (1,2,8).

Se ha clasificado en tres síndromes de acuerdo a la edad de aparición, la rápida progresión y la presencia y grado de afectación cognitiva.

- **Síndrome de Hurler**

Es la forma más severa de MPS I, con signos y síntomas que típicamente aparecen en la infancia, con una mortalidad a los 6.8 años cuando no se trata, tiene una rápida progresión y tiene afectación cognitiva importante (8).

Los recién nacidos afectados presentan un fenotipo normal, aunque en ocasiones pueden tener hernias (umbilical o inguinal) (8).

El diagnóstico suele realizarse entre los 6 meses y los 2 años de edad, cuando se detectan las primeras manifestaciones clínicas, como la hepato-esplenomegalia, que produce un abdomen prominente, deformidades en extremidades con contracturas articulares, infecciones respiratorias frecuentes, cara con rasgos toscos, frente prominente y lengua grande. El crecimiento se va enlenteciendo a partir del primer año de vida, superando raramente los 120cm de talla final (8).

El retraso psicomotor se hace evidente durante el segundo año de vida y es generalmente profundo, con un deterioro progresivo en las funciones motoras adquiridas con alteraciones en el lenguaje. Es frecuente la hipoacusia, probablemente mixta. Los pacientes afectados suelen padecer frecuentes episodios de infecciones respiratorias con productos abundantes secreciones que pueden dificultar la respiración. La opacificación de las corneas suele iniciarse durante el primer año de vida (8).

Las alteraciones esqueléticas, globalmente conocidas como disostosis múltiple, se identifican con el estudio radiológico e incluye engrosamiento de huesos craneales, cierre prematuro de suturas, silla turca agrandada en forma de jota, clavículas cortas y engrosadas, deformidades en vértebras lumbares, cifoescoliosis, anomalías en huesos largos de las extremidades con acortamiento por engrosamiento de la diáfisis, deformación de la metáfisis e hipoplasia de los centros de osificación, pelvis hipoplásica con cabezas femorales pequeñas, las manos y los pies están acortados y ensanchados (8).

Otros hallazgos clínicos relevantes son las apneas obstructivas durante el sueño, la afectación cardíaca suele comenzar con una hipertrofia septal ventricular asimétrica, seguida de engrosamiento de las válvulas mitral y aórtica; con los años puede producirse insuficiencia coronaria y arritmias que en ocasiones han sido la causa de la muerte súbita en estos pacientes. En algunos casos puede ocurrir hidrocefalia.

- **Síndrome Hurler-Scheie**

Describe una forma intermedia que puede o no tener afectación cognitiva, y la muerte ocurre generalmente en la adolescencia o en la edad adulta joven cuando no es tratada (8).

La sintomatología es superponible a las formas puras (rigidez, opacidad corneal, sordera, cardiopatía valvular) y suele aparecer al principio de la primera década de la vida. Desde el punto de vista fenotípico es característica la presencia de micrognatia, que le da un aspecto peculiar a la cara del paciente. La inteligencia es normal. La instauración de los síntomas suele ocurrir a partir de los 3 años de edad, siendo habitual la supervivencia hasta la edad adulta (8).

- **Síndrome de Scheie**

Con presentación más tardía, progresión lenta de los síntomas, con preservación de la capacidad cognitiva, sospechados por talla baja y supervivencia hasta la edad adulta (1,5).

Puede considerarse la forma más leve de MPS I. Se caracteriza por rigidez articular, valvulopatía aórtica y opacidad corneal (8).

La facie es tosca, pero la talla es normal, al igual que el desarrollo cognitivo. El inicio de los síntomas suele producirse pasados los 5 años de edad, aunque el diagnóstico se realiza hasta la segunda década de la vida (8).

## **DIAGNÓSTICO**

Ante la sospecha clínica de que nos encontramos ante una MPS, la primera prueba a realizar es una determinación de GAG en orina. Puede emplearse una determinación de orina simple, aunque esta puede fallar en la MPS III. Ver algoritmo anexo (9)

Tras una determinación de GAG en orina compatible con MPS, se debe realizar la determinación de la actividad enzimática de aquella enzima que sospechamos causal de la enfermedad. Esta determinación se suele realizar en leucocitos o fibroblastos, una actividad enzimática <10% es muy sugestiva de MPS, y <1%-2% es diagnóstica de la misma. (9)

Una vez que confirmamos el diagnóstico mediante determinación de la actividad enzimática, conviene realizar el diagnóstico genético, que busca la mutación génica responsable de la enfermedad. (9)

## **TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS**

Hoy en día, la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMHP) son la norma de atención en todo el mundo para ciertas MPS. En el caso de la TRE, se administra la enzima deficiente a través de infusiones regulares, y en el caso de TCMHP la enzima se suministra endógenamente a través de la síntesis por las células madre trasplantadas. Una importante distinción entre estos dos tratamientos es que el TCMH puede mejorar el desarrollo del SNC especialmente si administra de forma temprana. Por el contrario la TRE no cruza la barrera hematoencefálica y no se han observado beneficios en cuanto al desarrollo cognitivo (5).

El beneficio clínico de estos tratamientos en estas enfermedades incluye el diagnóstico oportuno, estabilización y retraso de la progresión de la enfermedad, además de mejoras en la clínica. Algunos de los beneficios del tratamiento en ciertas MPS, son la reducción de tamaño del hígado y el bazo y disminución de la apnea del sueño que generalmente ocurren

dentro de algunos meses de inicio del tratamiento, mientras que otros se producen de forma más gradual (aumento de la amplitud de movimiento articular, la movilidad, la resistencia, disminución del dolor y una mejor calidad de vida) (5).

## **TERAPIA DE REMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE) EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I**

La terapia de reemplazo enzimático utilizada para MPS I es la Larunidasa ( $\alpha$ -L-iduronidasa recombinante humana; Genzyme Corporation, Cambridge , MA y BioMarin Pharmaceutical , Inc. , Novato, CA, EE.UU. ) que fue la primera aprobada para el tratamiento y se tiene disponible en EE.UU. y Europa desde 2003 (3).

La TRE implica infusiones intravenosas de manera semanal de la enzima recombinante a una dosis óptima utilizada [0,58 mg / kg (100 U) / kg / semana] que parece ofrecer una respuesta favorable. Cada infusión se indica de 1 a 4 h (1,5).

Puede requerir pre medicación para disminuir la incidencia de efectos adversos. Habitualmente se emplean antihistamínicos, antipiréticos y, ocasionalmente, corticoides de 30 a 60 minutos antes de la infusión. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, rash cutáneo y dificultad respiratoria. Habitualmente no son graves y no suelen obligar a la suspensión del tratamiento. Se han descrito casos aislados de shock anafiláctico. (9)

Esta modalidad terapéutica no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no es efectiva para el tratamiento del depósito de GAG a nivel cerebral. (9)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante las últimas décadas, las perspectivas para los pacientes con Mucopolisacaridosis ha mejorado considerablemente, anteriormente la conducta era expectante en espera de la evolución natural de la enfermedad, actualmente hay mejor comprensión de su patogénesis, avances en la atención y, la disponibilidad de tratamientos específicos para la enfermedad.

Actualmente una de las modalidades principales de tratamiento son la terapia de reemplazo enzimático (TRE) que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se tiene disponible desde el año 2012.

En el presente trabajo se plantea el problema de determinar ¿Cuáles son los cambios clínicos y cómo modifica la calidad de vida después de haber iniciado la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con Mucopolisacaridosis tipo I atendidos en nuestra institución?.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cómo es la evolución clínica y calidad de vida en los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I posterior a la terapia de reemplazo enzimático en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I tenían un curso expectante, donde la expresión clínica de la enfermedad repercutía de manera importante en la calidad de vida de los pacientes.

En nuestro país se tiene poca experiencia en el tratamiento de estos pacientes, al ser la terapia de reemplazo enzimática una terapéutica relativamente nueva. Hasta la fecha no existen estudios en donde se describa la evolución clínica en nuestro país a partir del uso de terapia de reemplazo enzimático que evalúen en forma conjunta aspectos de actividad física y calidad de vida en pacientes con mucopolisacaridosis, por lo que presente estudio resulta interesante y es un modelo para el desarrollo de nuevas y mejores herramientas estandarizadas.

Actualmente en el Hospital Infantil de México Federico Gómez se da tratamiento a pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I a partir del 2012, que al ser un centro de concentración nos permite evaluar la evolución clínica y mejoría de la calidad de vida de estos pacientes, generando así nuevo conocimiento y experiencia en el tratamiento de esta enfermedad, que si bien se considera una rara enfermedad, podría ser difícil el diagnóstico, retrasar el tratamiento y por tanto el mal pronóstico en estos pacientes.

El presente trabajo pretende demostrar la experiencia en nuestra institución a partir del uso de terapia enzimática en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I.

## OBJETIVOS

### GENERAL

- Describir la evolución clínica en los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I menores de 6 años posteriores al inicio de Terapia de reemplazo enzimática atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez utilizando criterios clínicos.
- Describir y comparar los cambios en la calidad de vida en los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I posterior a la terapia de reemplazo enzimática atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez utilizando criterios clínicos.

### ESPECÍFICO

- -Describir la mejoría en la calidad de vida relacionada a la actividad física en los pacientes con MPS atendidos en nuestra institución a partir del uso de terapia de reemplazo enzimático.
- Evaluar los cambios en el tamaño hepático en pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I a partir del uso de terapia de reemplazo enzimática
- Evaluar los cambios en el tamaño esplénico en pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I a partir del uso de terapia de reemplazo enzimática
- Evaluar los cambios en los ángulos de movimiento en pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I a partir del uso de terapia de reemplazo enzimática
- Evaluar la mejoría en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes con Mucopolisacaridosis tras la terapia de reemplazo enzimática posterior a los cambios clínicos evaluados en un periodo de 2 años.

## **HIPÓTESIS**

Tras la administración de terapia de reemplazo enzimático hay mejoría en la evolución clínica y calidad de vida de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## MÉTODOS

### a. Diseño del estudio

Estudio observacional analítico de serie de casos.

### b. Población de estudio y muestra

- **Población diana** Pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I, de ambos sexos

• <b>Población accesible</b>	Pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I que se atienden en el Hospital Infantil de México Federico Gómez	
	• <b>Geográficos</b>	Pacientes mexicanos atendidos en el HIM FG
	• <b>Temporales</b>	Periodo comprendido 1 enero 2013 al 31 diciembre 2014.

**Tamaño de la muestra:** no probabilístico por conveniencia

### c. Lugar de estudio

Departamento de enfermedades lisosomales del Hospital infantil de México Federico Gómez.

#### d. Criterios de selección

##### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

<i>Características demográficas</i>	Pacientes de ambos sexos  Pacientes de 0 a 6 años de edad.
<i>Características clínicas</i>	Pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I mediante el estudio molecular del gen IDUA (4p16-3) - codificante de la alfa-L-iduronidasa  Pacientes sin daño neurológico importante determinado en la primera sesión.
<i>Características geográficas</i>	Pacientes que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez
<i>Características temporales</i>	Pacientes que recibieron terapia de reemplazo enzimático en un periodo del 1 de enero de 2012 al 31 diciembre de 2014.

##### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes mayores de 6 años
- Pacientes con daño neurológico definido como retraso en el desarrollo psicomotor, detectado en la primera evaluación.
- Pacientes con mal apego a tratamiento o pérdida en el seguimiento.

### **e. Normalización de métodos de medición**

1. Para la medición del borde hepático se colocó al paciente en decúbito ventral, sobre una superficie totalmente horizontal y plana. Se tomó como referencia la línea medio clavicular derecha a partir del borde costal. Se realizó la medición con cinta métrica determinando el valor en centímetros.
2. Para la medición del borde esplénico se colocó al paciente en decúbito ventral, sobre una superficie totalmente horizontal y plana. Se tomó como referencia la línea medio clavicular izquierda a partir del borde costal. Se realizó la medición con cinta métrica determinando el valor en centímetros.
3. Para determinar el grado de dolor se interrogó al familiar y al paciente en cada consulta.
4. Para determinar la presencia o no de respiración ruidosa durante la noche se interrogó al familiar del paciente en cada consulta.
5. Para determinar el grado de actividad física se interrogó al familiar del paciente en cada consulta.
6. Las mediciones e interrogatorio se realizaron en un entorno tranquilo durante la sesión semanal para administrar la terapia de reemplazo enzimática.
7. Las mediciones se hicieron con una cinta métrica en centímetros.
8. Las mediciones se registraron en el expediente clínico de cada paciente.
9. Las mediciones se hicieron por la misma persona en cada consulta, en este caso por el médico adscrito al departamento de enfermedades lisosomales.
10. Las mediciones realizadas de los arcos de movilidad fueron realizadas por la misma persona al inicio y al final del periodo de estudio por el médico adscrito al servicio de rehabilitación.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, con medidas de dispersión, media, mediana, moda y desviaciones estándar. Se utilizaron pruebas no paramétricas con el test de Wilcoxon para pruebas emparejadas para variables cuantitativas y la prueba de X<sup>2</sup> Mc Nemar para variables ordinales.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### a. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación se enumeran la variable dependiente y las variables independientes incluidas y su operacionalización.

#### VARIABLE DEPENDIENTE:

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i>	<i>DEFINICIÓN METODOLÓGICA</i>	<i>OPERACIONALIZACIÓN</i>
<i>Mejoría clínica</i>	Mejoría en los signos y síntomas presentes en la enfermedad	Cuantitativa Continua	Borde hepático, borde esplénico, grados de movilidad.
<i>Mucopolisacaridosis tipo I</i>	Enfermedad por depósito lisosomal por deficiencia de alfa-L-iduronidasa	Cuantitativa continua	Estudio molecular del gen IDUA (4p16-3) - codificante de la alfa-L-iduronidasa
<i>Calidad de vida</i>	Mejoría en la actividad física	Cualitativa nominal discreta	Escala de dolor, actividad física, respiración ruidosa por la noche.

## VARIABLES INDEPENDIENTES:

<i>VARIABLE</i>	<i>DEFINICIÓN OPERACIONAL</i>	<i>DEFINICIÓN METODOLÓGICA</i>	<i>OPERACIONALIZACIÓN</i>
<b><i>Edad</i></b>	Tiempo de vida en años cumplidos del paciente.	Cuantitativa discreta	Escala de razón (años)
<b><i>Sexo</i></b>	Condición biológica del sexo del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	-Femenino  -Masculino
<b><i>Grado de dolor</i></b>	Experiencia sensorial y emocional subjetiva, desagradable.	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
<b><i>Tamaño hepático</i></b>	Hepatomegalia es el aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.	Cuantitativa continua	Centímetros
<b><i>Tamaño esplénico</i></b>	Esplenomegalia es el aumento del tamaño del bazo, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad.	Cuantitativa continua	Centímetros

<b>Respiración ruidosa</b>	Fenómeno acústico que tiene lugar durante el sueño como consecuencia de una resistencia al flujo en la vía aérea superior	Cualitativa nominal dicotómica	SI/NO
----------------------------	---	--------------------------------	-------

## **b. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Se elaboró una hoja de cálculo en el programa Microsoft Office Excel. A partir del cual se realizó un análisis descriptivo de frecuencias y mediciones de tendencia.

Se realizaron mediciones clínicas en relación al borde hepático y borde esplénico tomando como medida inicial la obtenida en la primera consulta en el departamento de enfermedades lisosomales. Posteriormente se evaluaron los mismos parámetros cada 5 semanas (cada 5 sesiones de TRE) y se analizaron en base a los valores esperados para la edad (Desviaciones estándar).

En cada paciente se realizó un estudio multidisciplinario en donde se incluyó una valoración inicial por cardiológica, oftalmológica y rehabilitación, y una segunda evaluación en la sesión de terapia de reemplazo enzimático número 70, comparando los cambios clínicos durante este periodo.

Se elaboró un cuestionario registrado en cada consulta en donde se interrogó al familiar la presencia o no de dolor articular, la presencia o no de respiración ruidosa durante la noche y el grado de actividad física, realizando posteriormente un análisis cualitativo y en una gráfica de tendencias.

### **c. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio, siguiendo los principios éticos promulgados por la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, hasta su última revisión en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Respetando la integridad, la dignidad y la confidencialidad de los pacientes; llevándose a cabo los procedimientos por el personal científicamente calificado.

## RESULTADOS

Pacientes evaluados en este proyecto:

### Paciente 1

<b>SEXO</b>	<b>Masculino</b>
<b>EDAD AL INGRESO</b>	2años
<b>DIAGNÓSTICO</b>	Mucopolisacraidosis tipo I
<b>LUGAR DE PROCEDENCIA</b>	Tlaxcala
<b>FECHA INGRESO AL HIM</b>	28.Enero.13
<b>FECHA DE INICIO TRH</b>	06.Febrero.13
<b>TERAPIA UTILIZADA</b>	Alfa Laronidasa
<b>DÓSIS</b>	0.58mgkg de manera semanal
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO</b>	<p>Paciente que por características clínicas se determina con fenotipo Hurler.</p> <p>Cuenta con antecedente de hernioplastia umbilical, hipertensión pulmonar (PSVD 57 mmHg) en tratamiento con Sildenafil 1mgkgdía, respiración ruidosa y ronquido por las noches, a la exploración física con giba dorsal y opacidad corneal.</p> <p><b>Audiología:</b> audición normal bilateral 20 dB</p>
<b>TAMIZAJE METABÓLICO</b>	Cuantificación GAGs 0.423 mg/ml (0.130 +- 0.035), Alb ácida +, CPC +. Caracterización: DS ++, Condroitín 4 sulfato +++, condroitín 6 sulfato +++.

## VALORACIÓN POR OFTALMOLOGÍA

<i>Valoración inicial</i>	Se observan nubeculas generalizadas en ambos ojos, cámara formada, pupila central y reactiva.
<i>Valoración tras la administración de TRE</i>	Ambas córneas con opacidad difusa homogénea, permite visualizar segmento anterior, iris refléctico, pupila con excavación 30%, retina aplicada, no alteraciones a nivel macular.

## VALORACIÓN POR REHABILITACIÓN

<b>ARCOS DE MOVILIDAD EN MIEMBROS SUPERIORES</b>		
	<b>SESIÓN TRE 0</b>	<b>SESIÓN TRE 70</b>
<b>Flexión de hombro</b>	160°	120°
<b>Abducción</b>	80°	120°
<b>Rotación de hombro</b>	Completo	Completo
<b>Flexión de codo completo</b>	Completo	Completo
<b>Extensión de codo completo</b>	<15 °	<15°
<b>Metacarpo-falanges</b>	Limitado	Limitado
<b>Interfalanges proximales</b>	Limitado	Limitado

**Tabla 1. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros superiores.**

---

**ARCOS DE MOVILIDAD MIEMBROS INFERIORES**

---

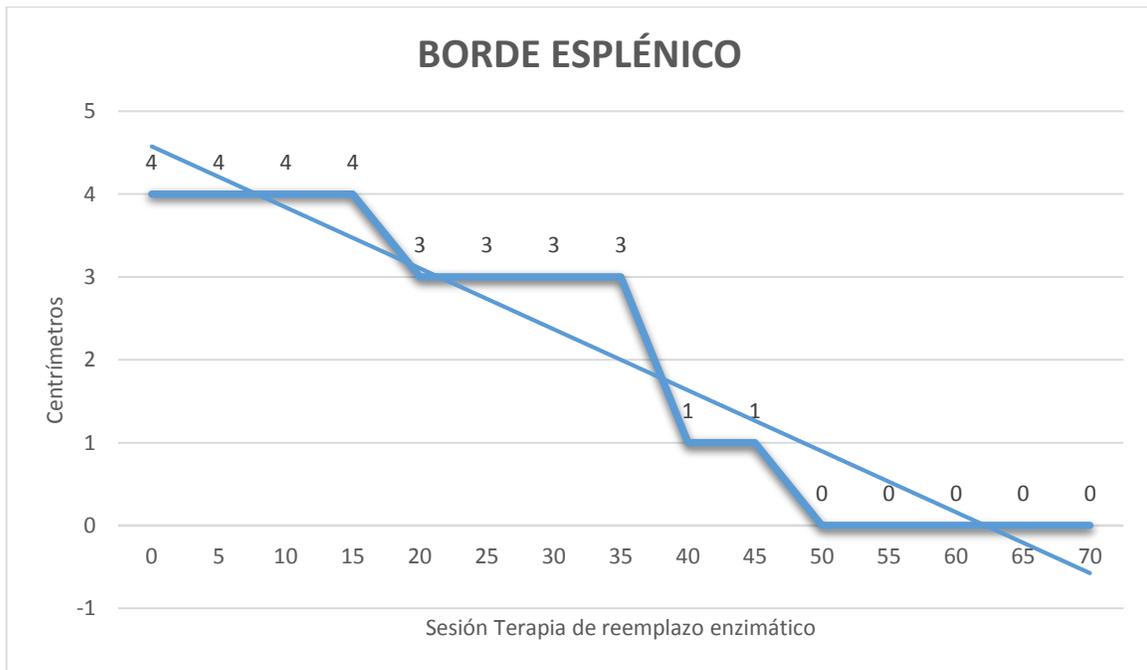
Flexión de cadera	Completa	Completa
Extensión de cadera	<5°	<5°
Abducción	Completa	Completa
Aducción	Completa	Completa
Rotación externa	Completa	Completa
Rotación interna	Completa	Completa
Flexión rodilla	Completa	Completa
Extensión rodilla	<25°	<20°
Flexión tobillo	0°	0°
Extensión tobillo	Completo	Completo
Medio inversión de pie	Completo	Completo
Eversión de pie	Completo	Completo
Marcha	Camina en puntas	Apoya y camina en plantas.

---

**Tabla 2. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros inferiores.**

**Tabla 3. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

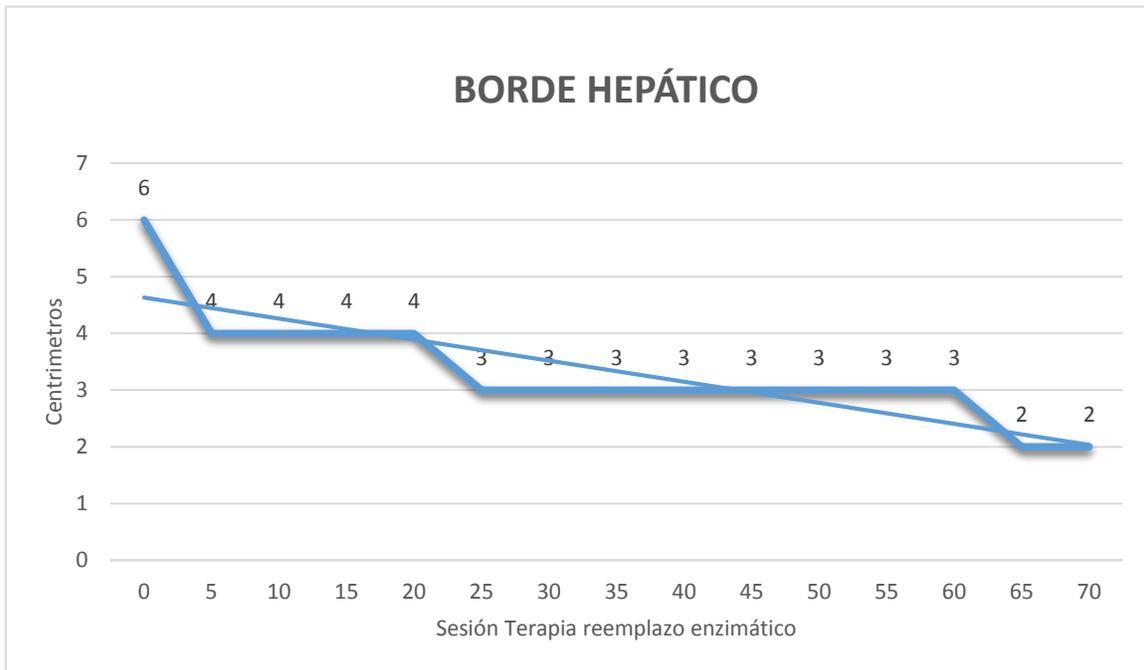
SESIÓN TRE	CM
0	6
5	5
10	5
15	4
20	2
25	2
30	2
35	0
40	0
45	0
50	0
55	0
60	0
65	0
70	0



**Grafica 1. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

**Tabla 4. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

SESIÓN TRE	CM
0	8
5	6
10	6
15	5
20	5
25	4
30	4
35	3
40	3
45	2
50	2
55	2
60	2
65	2
70	2



**Grafica 2. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

<i>SESIÓN TRE</i>	<i>DOLOR ARTICULAR</i>	<i>RESPIRACIÓN RUIDOSA POR LA NOCHE</i>	<i>ACTIVIDAD FÍSICA</i>
0	SI	SI	LIMITADA
5	SI	SI	LIMITADA
10	SI	SI	LIMITADA
15*	NO	SI	MEJORÍA
20	NO	SI	MEJORÍA
25	NO	SI	MEJORÍA
30	NO	SI	MEJORÍA
35	NO	SI	MEJORÍA
40	NO	SI	MEJORÍA
45	NO	NO	MEJORÍA
50	NO	NO	MEJORÍA
55	NO	NO	MEJORÍA
60	NO	NO	MEJORÍA
65	NO	NO	MEJORÍA
70	NO	NO	MEJORÍA

**Tabla 5. Presencia de dolor articular, respiración ruidosa y actividad física en relación al número de sesión de TRE.**

## Paciente 2

<i>SEXO</i>	Masculino
<i>EDAD AL INGRESO</i>	5 años 4 meses
<i>DIAGNÓSTICO</i>	Mucopolisacaridosis tipo I
<i>LUGAR DE PROCEDENCIA</i>	Puebla
<i>FECHA INGRESO AL HIM</i>	21.Noviembre.13
<i>FECHA DE INICIO TRH</i>	18.Diciembre.13
<i>TERAPIA UTILIZADA</i>	Alfa Laronidasas
<i>DOSIS UTILIZADA</i>	0.58mg/kg
<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO</i>	<p>Paciente que por características clínicas se determina con fenotipo Hurler.</p> <p>Cuenta con antecedente de hernioplastia umbilical, post operado de colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal secundario a hidrocefalia a los 3 meses de edad. Post operado de reducción de cadera. A la exploración física con facie tosca, opacidad corneal, giva dorsal, que cursa con múltiples infecciones de vías aéreas superiores.</p> <p><b>Audiología:</b> Hipoacusia superficial bilateral 35db.</p> <p><b>Cardiología:</b> Hipertrofia concéntrica ligera del ventrículo izquierdo, PSVD 33 mmhg, FEVI 68%.</p>
<i>TAMIZAJE</i>	Cuantificación GAGs 0.461 mg/ml (0.130 +- 0.035). Alb ácida +, CPC +, Caracterización: DS ++, Condroitin 4 sulfato +++, condroitina 6 sulfato +++.

### VALORACIÓN POR OFTALMOLOGÍA

<i>Valoración inicial</i>	Se observa opacidad corneal periférica e inferior.
<i>Valoración tras la administración de TRE</i>	Persiste con opacidad corneal periférica.

### VALORACIÓN POR REHABILITACIÓN

ARCOS DE MOVILIDAD EN MIEMBROS SUPERIORES		
	SESIÓN TRE 0	SESIÓN TRE 70
<b>Flexión de hombro</b>	90°	90°
<b>Abducción</b>	90°	110°
<b>Rotación de hombro</b>	Completo	Completo
<b>Flexión de codo completo</b>	Completo 100%	Completo 100%
<b>Extensión de codo completo</b>	<10 °	Limitada
<b>Metacarpo-falanges</b>	Limitado	Limitado
<b>Interfalanges proximales</b>	Limitado	Limitado

**Tabla 6. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros superiores.**

---

**ARCOS DE MOVILIDAD MIEMBROS INFERIORES**

---

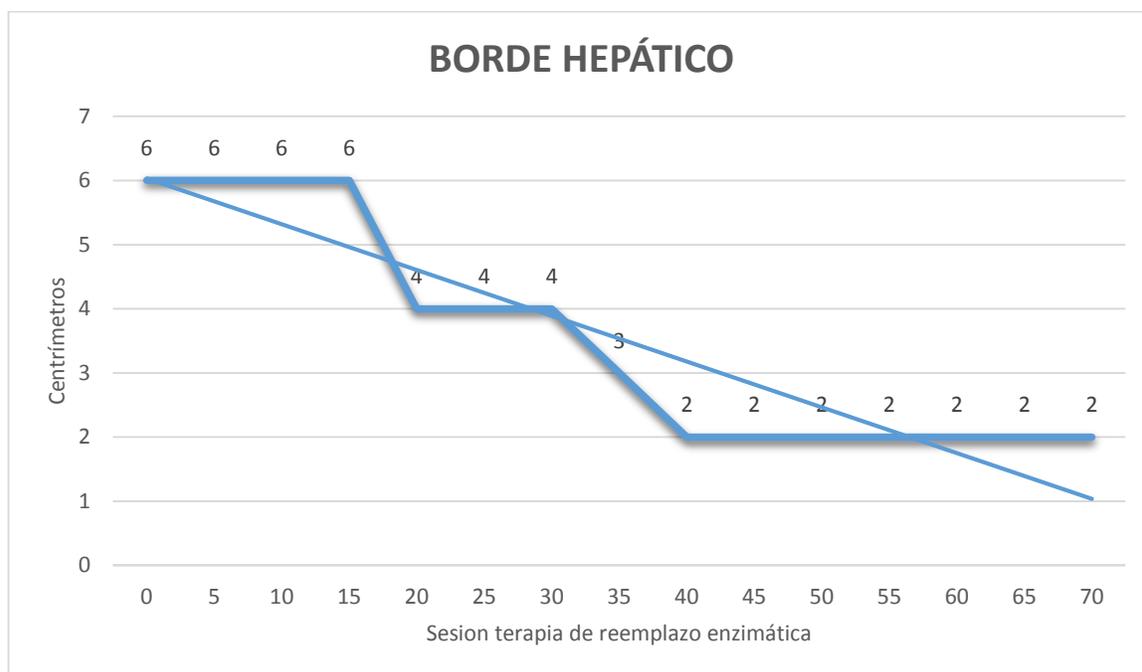
Flexión de cadera	30°	Completa 100%
Extensión de cadera	0°	<5°
Abducción	90°	Completa
Aducción	Completa	Completa
Rotación externa	Completa	Completa
Rotación interna	Completa	Completa
Flexión rodilla	Completa	Completa
Extensión rodilla	<7°	<8°
Flexión tobillo	0°	0°
Extensión tobillo	Completo	Completo
Medio inversión de pie	Completo	Completo
Eversión de pie	Completo	Completo
Marcha	Camina en puntas	Camina en puntas.

---

**Tabla 7. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros inferiores.**

**Tabla 8. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

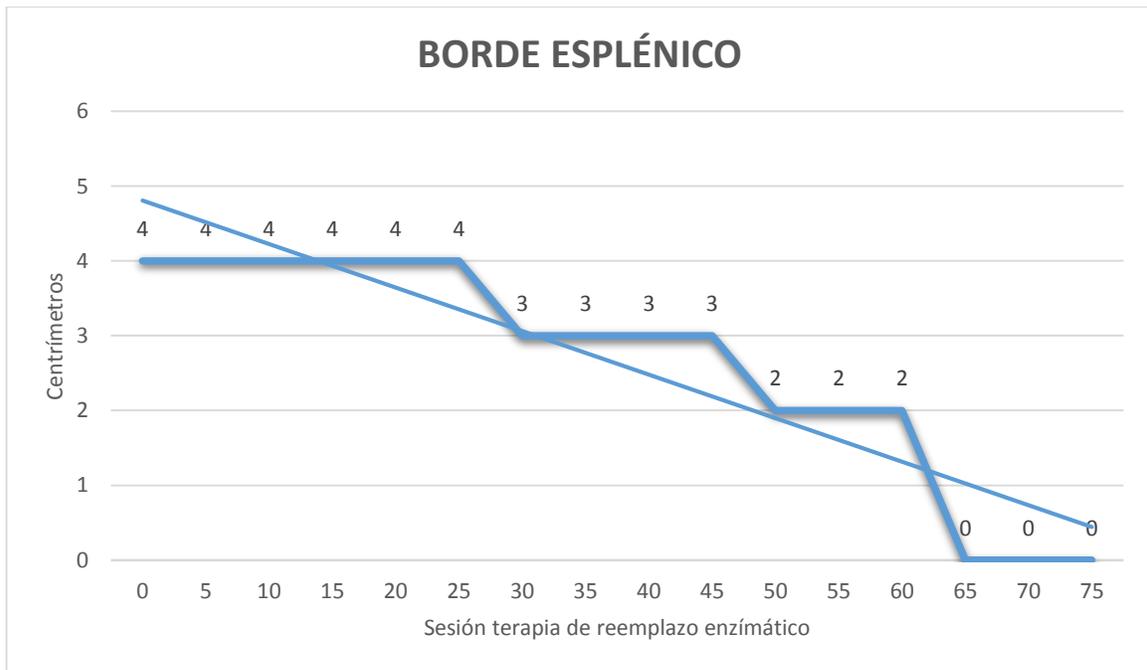
SESIÓN TRE	CM
0	6
5	6
10	6
15	6
20	4
25	4
30	4
35	3
40	2
45	2
50	2
55	2
60	2
65	2
70	2



**Grafica 3. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

**Tabla 9. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

SESIÓN TRE	CM
0	4
5	4
10	4
15	4
20	4
25	4
30	3
35	3
40	3
45	3
50	2
55	2
60	2
65	0
70	0



**Grafica 4. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

<i>SESIÓN TRE</i>	<i>DOLOR ARTICULAR</i>	<i>RESPIRACIÓN RUIDOSA POR LA NOCHE</i>	<i>ACTIVIDAD FÍSICA</i>
0	SI	SI	LIMITADA
5	SI	SI	LIMITADA
10	SI	SI	LIMITADA
15	SI	SI	LIMITADA
20	NO	SI	MEJORÍA
25	NO	SI	MEJORÍA
30	NO	NO	MEJORÍA
35	NO	NO	MEJORÍA
40	NO	NO	MEJORÍA
45	NO	NO	MEJORÍA
50	NO	NO	MEJORÍA
55	NO	NO	MEJORÍA
60	NO	NO	MEJORÍA
65	NO	NO	MEJORÍA
70	NO	NO	MEJORÍA

**Tabla 10. Presencia de dolor articular, respiración ruidosa y actividad física en relación al número de sesión de TRE.**

### Paciente 3

<i>SEXO</i>	Masculino
<i>EDAD AL INGRESO</i>	5 años 5 meses
<i>DIAGNÓSTICO</i>	Mucopolisacaridosis tipo I
<i>LUGAR DE PROCEDENCIA</i>	Guanajuato
<i>FECHA INGRESO AL HIM</i>	25.Julio.11
<i>FECHA DE INICIO TRH</i>	02.Mayo.2012
<i>TERAPIA UTILIZADA</i>	Alfa Laronidasa
<i>DOSIS</i>	0.58mgkg
<i>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL INGRESO</i>	<p>Por las características clínicas del paciente se determina fenotipo Hurler</p> <p>Paciente con talla baja, edema bipalpebral, aparente macroglosia, abdomen globoso y presencia de hernia umbilical</p> <p><b>Cardiología:</b> engrosamiento de válvula anterior mitral, insuficiencia mitral leve, insuficiencia pulmonar mínima, insuficiencia aórtica mínima, función ventricular conservada.</p> <p><b>Audiología:</b> Hipoacusia bilateral</p>
<i>TAMIZAJE METABÓLICO</i>	<p>Tamiz metabólico urinario + MPS. Positivo nitrosonaffol 0.37</p> <p>-Determinación de la deficiencia enzimática en sangre seca.</p> <p>-Alfa-L-idoronidasa 0.3 (2.5-15.7 pmd)</p>

## VALORACIÓN POR OFTALMOLOGÍA

<i>Valoración inicial</i>	Se observa opacidad corneal bilateral.
<i>Valoración tras la administración de TRE</i>	Persiste con opacidad corneal bilateral.

## VALORACIÓN REHABILITACIÓN

ARCOS DE MOVILIDAD EN MIEMBROS SUPERIORES		
	SESIÓN TRE 0	SESIÓN TRE 70
<b>Flexión de hombro</b>	100°	100°
<b>Abducción</b>	100°	100°
<b>Rotación de hombro</b>	Completo	Completo
<b>Flexión de codo completo</b>	Completo 100%	Completo 100%
<b>Extensión de codo completo</b>	<10 °	Limitada
<b>Metacarpo-falanges</b>	Limitado	Limitado
<b>Interfalanges proximales</b>	Limitado	Limitado

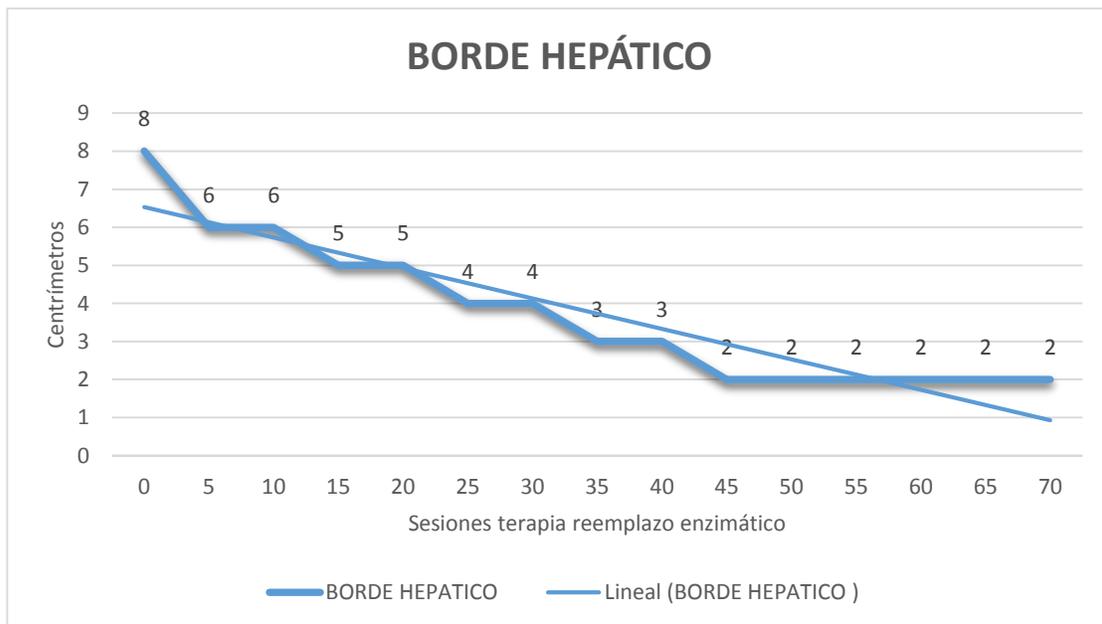
**Tabla 11. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros superiores.**

<b>ARCOS DE MOVILIDAD MIEMBROS INFERIORES</b>		
Flexión de cadera	30°	Completa 100%
Extensión de cadera	0°	<5°
Abducción	90°	Completa
Aducción	Completa	Completa
Rotación externa	Completa	Completa
Rotación interna	Completa	Completa
Flexión rodilla	35°	45°
Extensión rodilla	<7°	<8°
Flexión tobillo	0°	0°
Extensión tobillo	Completo	Completo
Medio inversión de pie	Completo	Completo
Eversión de pie	Completo	Completo
Marcha	Carrera deficiente, requiere apoyo para subir escaleras.	Marcha independiente.

**Tabla 12. Valoración inicial y final de los arcos de movilidad en miembros inferiores.**

**Tabla 13. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

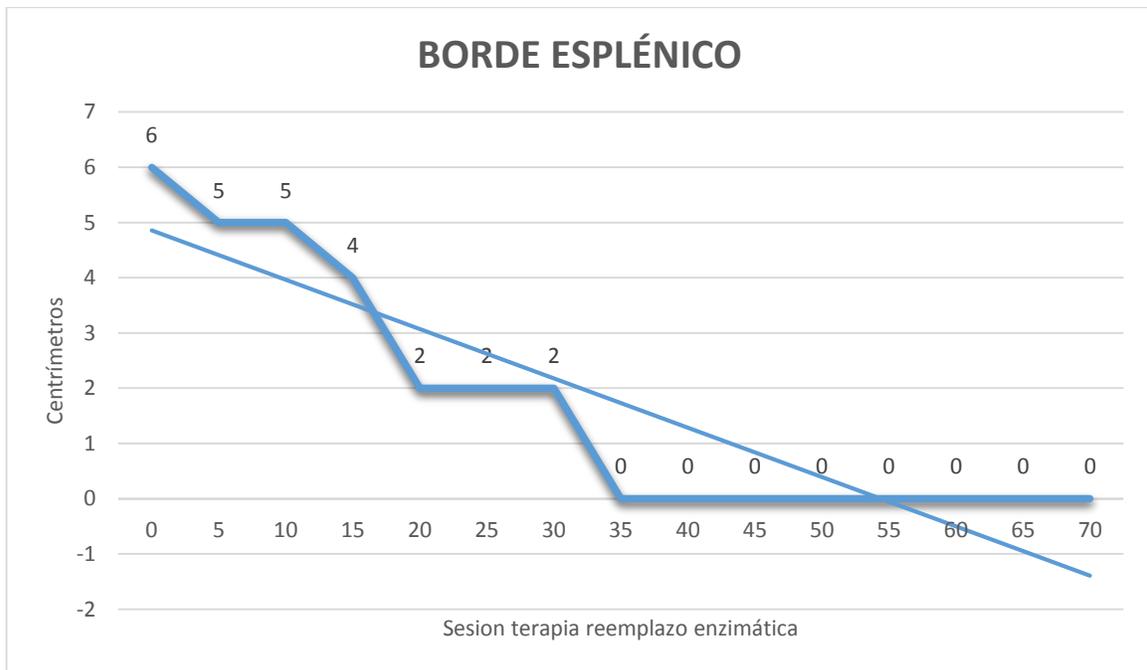
SESIÓN TRE	CM
0	8
5	6
10	6
15	5
20	5
25	4
30	4
35	3
40	3
45	2
50	2
55	2
60	2
65	2
70	2



**Grafica 5. BORDE HEPÁTICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

**Tabla 14. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

SESIÓN TRE	CM
0	6
5	5
10	5
15	4
20	2
25	2
30	2
35	0
40	0
45	0
50	0
55	0
60	0
65	0
70	0



**Grafica 6. BORDE ESPLÉNICO EN RELACIÓN AL NÚMERO DE SESIÓN DE TRE**

<i>SESIÓN TRE</i>	<i>DOLOR ARTICULAR</i>	<i>RESPIRACIÓN RUIDOSA EN LA NOCHE</i>	<i>ACTIVIDAD FÍSICA</i>
0	SI	SI	LIMITADA
5	SI	SI	LIMITADA
10	SI	SI	LIMITADA
15	NO	SI	MEJORÍA
20	NO	NO	MEJORÍA
25	NO	NO	MEJORÍA
30	NO	NO	MEJORÍA
35	NO	NO	MEJORÍA
40	NO	NO	MEJORÍA
45	NO	NO	MEJORÍA
50	NO	NO	MEJORÍA
55	NO	NO	MEJORÍA
60	NO	NO	MEJORÍA
65	NO	NO	MEJORÍA
70	NO	NO	MEJORÍA

**Tabla 15. Presencia de dolor articular, respiración ruidosa y actividad física en relación al número de sesión de TRE.**

## Análisis estadístico.

Se realizó comparación del tamaño del hígado, bazo y actividad física antes y después del TRE en los tres pacientes. Dado que la  $n=3$  y no siguen distribución normal, se utilizó prueba no paramétrica con el test de Wilcoxon para pruebas emparejadas para variables cuantitativas y la prueba de  $X^2$  Mc Nemar para variables ordinales.

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Diferencia hígado en cms	.385	3	.	.750	3	.000

#### a. Corrección de la significación de Lilliefors

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre Hígado en cm antes TRO y Hígado en cms después TRO es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.102	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

### Descriptivos

			Estadístico	Error típ.
Diferencia en cms bazo antes y después TRO	Media		5.3333	.66667
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	2.4649	
		Límite superior	8.2018	
	Media recortada al 5%		.	
	Mediana		6.0000	
	Varianza		1.333	
	Desv. típ.		1.15470	
	Mínimo		4.00	
	Máximo		6.00	
	Rango		2.00	
	Amplitud intercuartil		.	
	Asimetría		-1.732	1.225
	Curtosis		.	.

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Diferencia en cms bazo antes y después TRO	.385	3	.	.750	3	.000

#### a. Corrección de la significación de Lilliefors

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre Antes y Después tienen las mismas probabilidades.	Prueba McNemar de muestras relacionadas	.250 <sup>1</sup>	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

<sup>1</sup>Se muestra la significancia exacta para esta prueba.

### Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La mediana de las diferencias entre Antes y Después es igual a 0.	Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo de muestras relacionadas	.102	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es .05.

## DISCUSIÓN

Anteriormente las enfermedades por depósito lisosomal tenían un curso expectante, actualmente las opciones terapéuticas para ciertas Mucopolisacaridosis están disponibles.

La prevalencia de las Mucopolisacaridosis varía según las distintas áreas geográficas, de 1:111000 a 1:84000 nacidos vivos, en esta serie de casos se presentaron 3 pacientes atendidos en un hospital de tercer nivel considerado con un centro de concentración (9).

Como se menciona en un estudio realizado por Vassili Valayannopoulos y colaboradores el diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para optimizar el resultado, así como una disminución en la mortalidad y morbilidad en estos pacientes. Por tanto, debido a la naturaleza progresiva de estas enfermedades, con daño secundario irreversible, el diagnóstico y la intervención terapéutica temprana son de gran importancia y deben ser manejadas por un equipo multidisciplinario con seguimiento regular.

Actualmente se cuenta con dos modalidades terapéuticas, el trasplante de células hematopoyéticas y la terapia de reemplazo enzimático, esta última, se tiene disponible en nuestra institución desde el 2012, y que ante el alto costo y a la baja prevalencia de la enfermedad no se ha descrito la experiencia que se tiene a partir de su uso en nuestro país.

En un ensayo clínico aleatorizado previo se observó la estabilización y mejoría en el rango de movilidad articular, disminución de las apneas del sueño y mejoría en la calidad de vida de los pacientes (9).

En esta serie de casos realizada se describió de manera temprana disminución del tamaño del borde hepático a partir de la 5° y 15° sesión de terapia de reemplazo enzimático, sin embargo, se observó una disminución tardía del borde esplénico a partir de la 30° sesión de reemplazo enzimático.

Se presentó mejoría en los síntomas respiratorios al observar disminución importante en cuanto a la respiración ruidosa y a infecciones de vías aéreas superiores, por consiguiente mejor calidad de vida.

La opacidad corneal presente en estos pacientes al inicio del tratamiento no tuvo cambios, sin embargo no se presentaron otras complicaciones tales como glaucoma, degeneración retiniana y atrofia óptica, sin embargo estos pacientes requieren estudios oftalmológicos de rutina.

No se observaron cambios importantes en cuanto a las deformidades óseas, con mejoría mínima en cuanto a arcos de movilidad, sin embargo, si una importante disminución del dolor articular a partir de la 10° y 15° sesión de reemplazo enzimático.

Es importante mencionar que al observar disminución en el dolor articular, los pacientes presentaron mayor actividad física y por tanto mejoría en su calidad de vida, de tal manera que es de gran importancia ofrecer a estos pacientes rehabilitación (ejercicio físico y distintas medidas fisioterapéuticas como masajes e hidroterapia) que van dirigidos a mejorar las deformaciones óseas y articulares, la estabilidad vertebral, contracturas musculares y en resumen permitir la movilidad del paciente.

Finalmente, hay que mencionar que las series de casos puede proporcionar valiosa información al tratarse de una enfermedad rara, con una baja prevalencia y el uso de una terapia relativamente nueva en nuestro país, y que el beneficio clínico potencial de estas enfermedades progresivas incluyen la prevención, estabilización y el retraso de la progresión de la enfermedad, además de mejoras en el estado clínico del paciente.

## CONCLUSIÓN

La pauta del tratamiento en la Mucopolisacaridosis tipo I ha consistido en la infusión intravenosa de alfa Iduronidasa de manera semanal, a una dosis que ha mostrado eficacia y con un perfil de seguridad adecuado. Si bien la terapia de reemplazo enzimático no cura la enfermedad, ha sido capaz de modificar la historia natural de la enfermedad.

El tratamiento de reemplazo enzimática en nuestro país inicia, ya que resulta complicado tanto el diagnóstico al estar poco familiarizado con el cuadro clínico así como el alto costo en el tratamiento.

Así también se ha observado que las alteraciones multisistémica repercuten de manera importante en el desarrollo y calidad de vida en estos pacientes con disminución en la actividad física.

La calidad de vida se basa en mediciones no concretas, con una carga variable de subjetividad, por lo que se requieren métodos reproducibles, en este caso las mediciones fueron basadas en encuestas directas a los padres, con preguntas en cada consulta en cuando a la presencia o no de dolor articular, actividad física y si el paciente presentaba respiración ruidosa o no durante la noche.

Este estudio nos permitió describir la experiencia clínica de estos pacientes en nuestra institución, observando el beneficio en cuanto a mejoría clínica, mejoría en la función y movilidad articular, incrementando la actividad física y por tanto en la vida diaria del paciente.

Se observó la reducción del tamaño del bazo y del hígado, así como disminución en la respiración ruidosa que suelen producirse a los pocos meses de iniciar el tratamiento, mientras que otros se producen de forma más gradual (aumento de la amplitud del movimiento articular, la movilidad, la resistencia, la disminución del dolor y la mejora de calidad de vida). Así también la MPS tipo I, como se menciono previamente es una enfermedad multisistémica, por tanto, el tratamiento debe ser multifacético e involucra tanto la atención específica de la enfermedad como una red de apoyo familiar.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de las series de casos son:

- Tiene gran subjetividad personal, dado que existe sesgo de medición para ciertas variables cualitativas.
- No permite hacer comparaciones
- La presencia de algún factor de riesgo puede ser solo coincidencia
- No se puede calcular frecuencias para la población
- La información no es generalizable.

## CRONOGRAMA

---

<b>Octubre 2013</b>	<b>Entrega y presentación de anteproyecto de tesis</b>
<b>Octubre- noviembre 2013</b>	Diseño de investigación del estudio
<b>Noviembre 2013-Noviembre 2014</b>	Revisión de la evolución clínica en los pacientes  Recolección de los datos
<b>Noviembre 2014- Diciembre 2014</b>	Diseño y construcción de la base de datos
<b>Enero 2015-Febrero 2015</b>	Análisis estadístico de los datos
<b>Marzo 2015-Abril 2015</b>	Análisis de resultados
<b>Mayo 2015</b>	Conclusiones
<b>Junio 2015</b>	Resultados finales

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Minke H. Ru, et al. **Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure.** Orphanet Journal of rare diseases 2011: 6:55
2. N. Alentado Morell, T. Cabo Masip, J. Dalmau Serra. **Mucopolisacaridosis tipo I: evolución clínica de 2 pacientes tras 30 meses de tratamiento enzimático sustitutivo.** Acta de pediatría. España 2007; 65(5): 241-245.
3. Kristin D. Aco, Lisa Underhill, Lakshmi Rangachari, Pamela Arn, Gerald F. Cox, Roberto Giugliani, Torayuki Okuyama, Frits Wijburg, Paige Kaplan. **Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: finding from the MPS I Registry.** Eur J Pediatric 2012 171; 911-919
4. Vassili Valayannopoulos and Frits A. Wijburg. **Therapy for mucopolysaccharidoses.** **Rheumatology** 2011; 50:v49-v59.
5. Barbara K. Burton and Roberto Giugliani. **Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls.** Eur J Pediatric 2012 171: 631-639
6. Pablo Sanjurjo, Antonio Baldellou. **Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias.** 3r edición. Zavesa. Actelion.
7. **Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis.** Asociación Española de Pediatría. 2010.

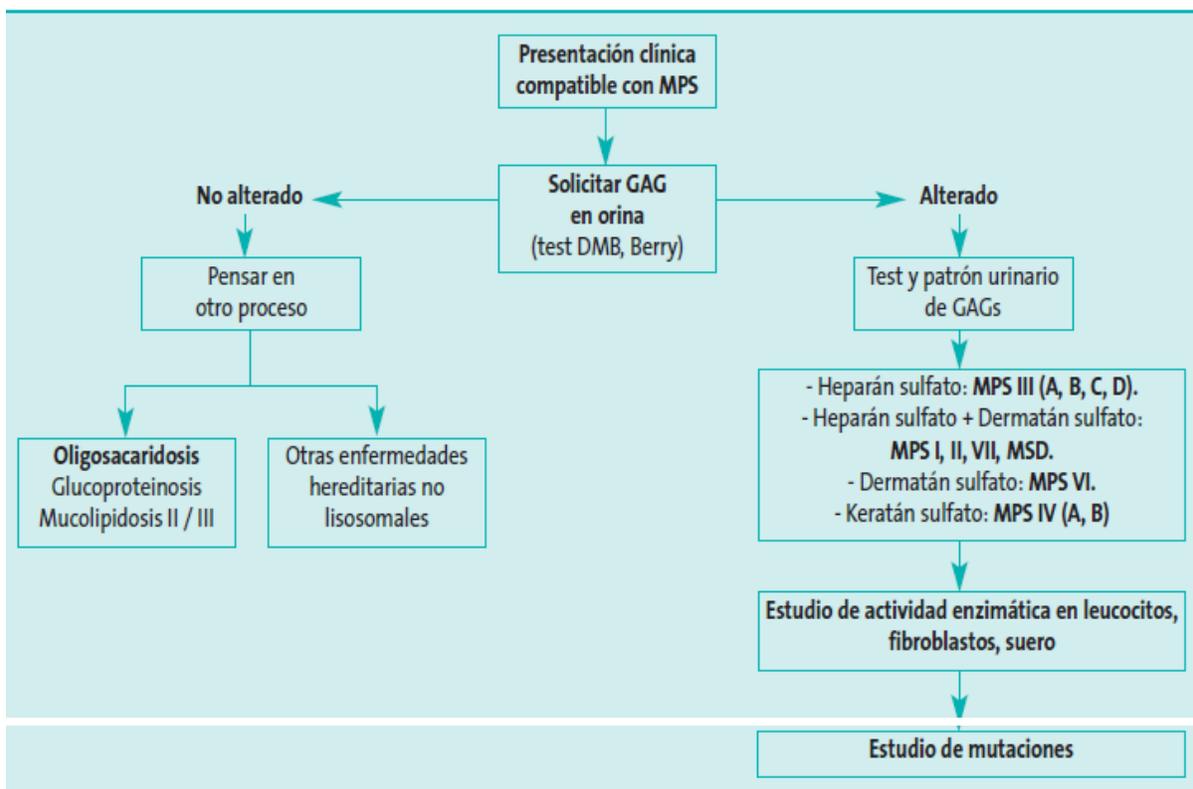
## ANEXOS

**Tabla 1. Mucopolisacaridosis y sus manifestaciones clínicas**

TIPO		EPÓNIMO	ENZYMA DEFICIENTE	GAG AFECTADO	LOCUS CROMOSÓMICO
MPS I	IH	Hurler	$\alpha$ -1-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato	4p16.3
	IS	Scheie			
	IH/S	Hurler-Scheie			
MPS II		Hunter	Iduronato sulfatase	Dermatán y heparán sulfato	Xq28
MPS III	A	SanFilippo	Heparan N-sulfatas	Heparan sulfato	17q25.3
	B		$\alpha$ -N-Acetil $\alpha$ -glucosaminidasa		17q21
	C		$\alpha$ -glucosaminida acetiltransferasa		8p11.1
	D		N-Acetilglucosamina 6-sulfatasa		12q14
MPS IV	A	Morquio	Galactosa 6-sulfatasa	Keratan sulfato, condroitin 6-sulfato	16q24.3
	B		$\alpha$ -Galactosidasa	Keratan sulfato	3p21.33
MPS VI		Maroteaux-Lamy	Arylsulfatasa B	Dermatan sulfato	5q13-q14
MPS VII		Sly	$\alpha$ -Glucuronidasa	Dermatan y heparan sulfato, condroitin 4 y 6 sulfato	7q21.11
MPS IX			$\alpha$ -Hialuronidasa	Ac. Hialurónico	3p21.2 – p21.3

### Algoritmo 1. Diagnóstico en las mucopolisacaridosis

Algoritmo 1. Algoritmo diagnóstico en MPS.



**Tabla 2. Manifestaciones de MPS I según la severidad de la enfermedad**

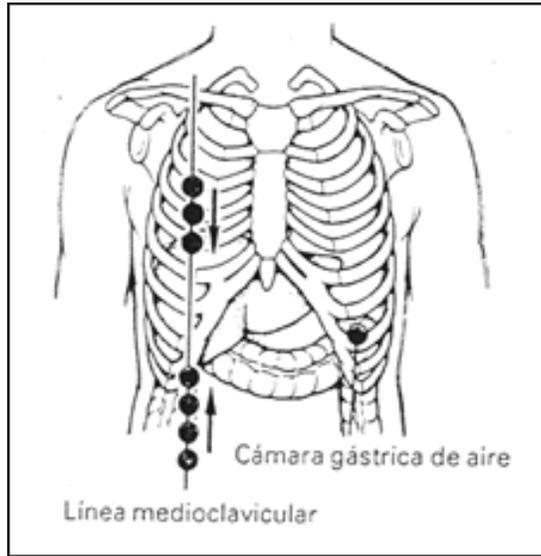
Tabla 2. Manifestaciones de MPS I según severidad de la enfermedad.

Manifestación clínica	Hurler	Formas intermedias	Scheie
Retraso mental	+++++	←→	-
Hidrocefalia comunicante	+++	+/-	-
Compresión de médula espinal	+++	+++	++
Pérdida de audición	+++	++	+/-
Opacidad corneal	+++	+++	+++
Rigidez articular	+++++	++++	+++
Patología obstructiva de vías aéreas	+++++	+++	++
Patología cardíaca	+++++	++++	+++
Síndrome del túnel carpiano	+++++	++++	+++
Disostosis múltiple	+++++	+++	+/-
Hernia umbilical o inguinal	++++	+++	+++
Rasgos faciales toscos	+++++	+++	+/-

**Tabla 3. Tamaño hígado según la edad.**

<i>Expected Liver Span of Infants, Children, and Adolescents by Percussion</i>					
Age In Years	Mean Estimated Liver Span (cm)		Age In Years	Mean Estimated Liver Span (cm)	
	Males	Females		Males	Females
0.5 (6 mo)	2.4	2.8	8	5.6	5.1
1	2.8	3.1	10	6.1	5.4
2	3.5	3.6	12	6.5	5.6
3	4.0	4.0	14	6.8	5.8
4	4.4	4.3	16	7.1	6.0
5	4.8	4.5	18	7.4	6.1
6	5.1	4.8	20	7.7	6.3

**Imagen 1. Medición Borde hepático**



**Imagen 2. Medición borde esplénico**

