



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



**COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL GENERAL
“DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**Síndrome de Hunter, experiencia en un centro de referencia nacional, UMAE
Dr. Gaudencio González Garza del CMN LA RAZA**

Para obtener título de Especialización en Pediatría Médica

Presenta:
Dra. Rodríguez Chávez Laura Liliana

TUTOR DE TESIS:
MC. Francisco Cruz Olivo

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2017.



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.

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dr. Francisco Cruz Olivo

Medico No Familiar matrícula 8798389

Adscrito al servicio de medicina interna pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.

Tel. 57245900

E-mail: olivofc@gmail.com

Teléfono: 55 21 29 50 95

TESISTA:

Dra. Rodríguez Chávez Laura Liliana

Residente de Pediatría en U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Matrícula. 98368735

Dirección del investigador: Avenida Jacarandas y Vallejo S/N Colonia La Raza.

Email: laulilian19@hotmail.com

Teléfono: 58 65 62 36

MC. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACIONEN SALUD
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

MC. FRANCISCO CRUZ OLIVO
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIATRICA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
ASESOR DE TESIS

DRA. LAURA LILIANA RODRIGUEZ CHAVEZ
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

RESUMEN

TITULO: Síndrome de Hunter, experiencia en un centro de referencia nacional, UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMN LA RAZA.

Autores: Investigador responsable: MC. Francisco Cruz Olivo, Dra. Laura Liliana Rodríguez Chávez.

ANTECEDENTES:

Las mucopolisacaridososis son enfermedades de depósito en las cuales el déficit de una determinada enzima lisosomal produce la acumulación de mucopolisacáridos en los lisosomas de las células de varios órganos, incluyendo la piel, lo que origina los signos y síntomas de esta patología.

El síndrome de Hunter o mucopolisacaridososis tipo II se debe al déficit de la iduronato 2 sulfatasa, que da lugar al depósito y aumento de la excreción urinaria de dermatán y heparán sulfato.

La mucopolisacaridososis de tipo II (MPS II) es la única cuya herencia está ligada al cromosoma X, por lo que se ven más afectados los varones.

Es una enfermedad multisistémica, con características faciales toscas, deformidades óseas y en articulaciones, talla baja, alteraciones cardíacas, en el aparato respiratorio, audición y visión. Los pacientes con una afección severa presentan un deterioro neurológico importante con dificultad para el aprendizaje progresivo y conlleva a alteración en el comportamiento y a nivel motor.

Las mucopolisacaridososis representan un grupo de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de los pacientes con estas enfermedades tiene un retraso en el diagnóstico, debido a manifestaciones clínicas inespecíficas.

Conocer las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con Mucopolisacaridososis tipo II por medio de la experiencia encontrada en este centro de referencia nacional de enfermedades lisosomales como lo es la UMAE La Raza, permitirá una detección más oportuna de esta enfermedad, y ofrecer, para las que es posible, un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Cuáles son las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Hunter que han sido atendidos en Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, de la UMAE HG CMNR?

OBJETIVO:

Determinar las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Hunter que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR.

HIPOTESIS:

Por el tipo de estudio no requiere Hipótesis.

MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio:

- Observacional
- Transversal
- Descriptivo
- Retrospectivo

Serie de casos

Criterios de selección:

- Edad de 0 a 16 años
- Género masculino y femenino
- Con el diagnóstico confirmado de Síndrome de Hunter, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
- Expediente clínico disponible en forma física o electrónica.

Consideraciones éticas:

Se apega a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.

El protocolo se sometió al comité local de investigación en salud para su análisis y aprobación, el cual se encuentra con el folio: F-2017-1302-104.

Descripción General del Estudio:

Se revisaron los expedientes físicos o electrónicos de pacientes de 0 a 16 años, que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, aquellos que cumplieron los criterios de selección, se obtuvo la información en hojas elaboradas exprofeso (anexo 1), se analizaron y se codificaron en hojas de cálculo en el programa Excell, para posteriormente analizar y presentar en gráficas y tablas.

INFRAESTRUCTURA

Humanos

Médico Residente de Pediatría Médica quién fue el encargado de la recolección de datos.

Materiales

En la clínica de referencia nacional de enfermedades por depósito lisosomal del Centro Médico Nacional La Raza, se cuenta con el área física donde se concentraron los expedientes clínicos requeridos para el estudio.

Financieros

Se cuenta con el equipo necesario para el mismo sin necesidad de ameritar recursos adicionales.

EXPERIENCIA DEL GRUPO:

MC. Francisco Cruz Olivo, con maestría en investigación clínica, autor de guía de práctica clínica de Mucopolisacaridosis tipo II, miembro de grupo de expertos a nivel nacional sobre enfermedades por depósito lisosomal, asesor de 6 tesis sobre el tema de enfermedades de depósito lisosomal.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Del 1 de Enero del 2017 al 31 de Julio del 2017.

RESULTADOS

Se realizó un registro con 36 pacientes con diagnóstico enzimático y genético de Mucopolisacaridosis tipo II, con el objetivo de dar a conocer la historia natural de dicha enfermedad.

Debido a que el síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X, nuestra base de datos se trata de pacientes de sexo masculino, con un rango de edad entre 11 meses y 13 años, con una edad media de inicio de síntomas de 2 años y de diagnóstico de 4 años de edad. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico se halla con un intervalo entre 2 meses y 11 años y medio, con una media de 1 año. El 36% presentan antecedentes heredofamiliares relacionados con Síndrome de Hunter.

En cuanto a la demografía el mayor número de casos se registraron en la Ciudad de México, con 10 casos, y en segundo lugar Estado de México, Puebla y Querétaro.

El diagnóstico se estableció fundamentalmente por estudios enzimáticos en suero. En 35 pacientes se obtuvo confirmación genética y en todos enzimática.

Con respecto a los resultados de las pruebas genéticas, en la mayoría de los casos se detectaron mutaciones puntuales, de las cuales la única repetida en dos familias fue la mutación "Centogene hemicogoto c.1587_1588delAT (p.Leu530Afs*7)".

Las principales 10 manifestaciones clínicas encontradas fueron disostosis 88.89%, enfermedades cardíacas 86.11%, hipoacusia 83.33%, mano en garra 77.78%, cuello corto 72.22%, IVRA recurrente 69.44%, SAHOS 58.33%, hepatomegalia 58.33%, macroglosia 52.78% y enfermedades pulmonares 41.67%. Las principales manifestaciones del sistema nervioso central encontradas son el síndrome de túnel del carpo 53%, neuropatía 17%, estenosis espinal 12%, espasticidad 12% y alteraciones del lenguaje 6%.

La discapacidad intelectual encontrada en la mayoría de nuestros pacientes fue leve con 38.88%, seguida de moderada 36.1% y severo 25%.

La patología cardíaca se encuentra como la principal causa de muerte en el Síndrome de Hunter, encontrando en nuestros pacientes la principal alteración la Insuficiencia Mitral Leve 33.3%, seguido de Insuficiencia Tricuspeida Leve 30.5% e Insuficiencia Aortica Leve 27.7%.

Otras enfermedades asociadas encontradas fueron Enfermedad por reflujo gastroesofágico 8.3%, alteración en la mecánica de la deglución 5.5%, dermatitis seborreica 2.7%, molusco contagioso 2.7%, xerosis 2.7%, oclusión de la arteria de la retina 2.7%, doble sistema colector en riñón 2.7% y autismo 2.7%.

DISCUSION

Con base al registro internacional de pacientes afectados de síndrome de Hunter (Hunter Outcome Survey, HOS) siendo un instrumento de seguimiento observacional a largo plazo, multicéntrico e internacional, abierto a todos los pacientes con la enfermedad, comparamos resultados obtenidos en pacientes atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR, con el principal objetivo de mejorar el conocimiento de la enfermedad.

En cuanto ha dicho registro Europeo, se encuentra con un total de 22 pacientes, siendo de igual forma a nuestra base de datos varones en su totalidad. Con mayor sobrevida en el registro internacional de Síndrome de Hunter ya que tienen edades comprendidas entre 3 y 32 años y nosotros entre 11 meses y 13 años. Con detección más temprana con media de 23 meses y nosotros de 4 años de edad, así como el intervalo entre inicio de los síntomas y el momento de diagnóstico menor con media de 8.5 meses y nosotros de 1 año.

Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen IDS. En la mayoría de los casos son mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones, mientras que alrededor del 20% constituyen grandes deleciones o reordenamientos del gen IDS, asociándose por lo general a fenotipos graves. En la mayoría de los casos se detectaron mutaciones puntuales, de las cuales la única repetida en dos familias fue la mutación "Centogene hemicogoto c.1587_1588delAT (p.Leu530Afs*7)". En un paciente no se encontró ningún defecto mutacional.

El fenotipo de la mucopolisacaridosis II es heterogéneo, desde el inicio hasta su progresión. Las manifestaciones clínicas 100% de sus pacientes presentan visceromegalias, siendo en nuestro registro el 58.33%, seguido de disostosis 90% y en nuestra base de datos representa el principal síntoma 88.89% dicha artropatía lleva a rigidez y contractura en flexión de articulaciones grandes y pequeñas con las típicas manos en garra 77.78% y alteración grave de la funcionalidad, nuestra población presenta mayor afección cardíaca 86.11%, en comparación con el registro HOS de 65%. Los síntomas que aparecen en los primeros meses en la mayoría fue infección de vías aéreas superiores en 69.4% que concuerda con la literatura internacional.

INDICE

- 1 Marco Teórico
 - 1.1 Antecedentes generales
 - 1.2 Antecedentes específicos
- 2 Justificación
- 3 Planteamiento del problema
- 4 Hipótesis
- 5 Objetivos
 - 5.1 Objetivo general
 - 5.2 Objetivos específicos
- 6 Material y métodos
 - 6.1 Diseño del estudio
 - 6.2 Ubicación espaciotemporal
 - 6.3 Estrategia de trabajo
 - 6.4 Marco muestral
 - 6.4.1 Población
 - 6.4.2 Sujetos de estudio
 - 6.4.3 Criterios de selección
 - 6.5 Diseño y tipo de estudio
 - 6.6 Tamaño de la muestra
 - 6.7 Variable y escala de medición
 - 6.8 Método de recolección de datos
 - 6.8.1 Técnica y procedimiento
 - 6.8.2 Análisis de datos
- 7 Logística
 - 7.1 Recursos humanos
 - 7.2 Recursos materiales
 - 7.3 Recursos financieros
 - 7.4 Consideraciones éticas
- 8 Bibliografía
- 9 Anexos

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES GENERALES

Las mucopolisacaridososis son un grupo de enfermedades congénitas del metabolismo del grupo de las tesaurismosis, acúmulo progresivo de un producto, en este caso glicosaminoglicanos (GAG): dermatan sulfato, heparan sulfato, queratan sulfato, y condroitin sulfato. Molecularmente constituyen enfermedades lisosomales, fallo de algún tipo de hidrolasa ácida y cumplen las características generales de este grupo: enfermedades infrecuentes, multisistémicas y cronicoprogresivas.¹ Por lo tanto son enfermedades de depósito en las cuales el déficit de una determinada enzima lisosomal produce la acumulación de mucopolisacáridos en los lisosomas de las células de varios órganos, incluyendo la piel, lo que origina los signos y síntomas de estas patologías.²

El síndrome de Hunter o mucopolisacaridososis tipo II se debe al déficit de la iduronato 2 sulfatasa, que da lugar al depósito y aumento de la excreción urinaria de dermatán y heparán sulfato.² Existe un incremento en la eliminación urinaria de GAG, por lo que suele utilizarse como test de detección y como cribado ante cualquier sospecha clínica.³

La mucopolisacaridososis de tipo II (MPS II) es la única cuya herencia está ligada al cromosoma X, por lo que se ven más afectados los varones. El defecto se encuentra en un gen localizado en 27-28qX, existen más de 350 mutaciones identificadas.¹ Su incidencia es de 1/130.000 recién nacidos varones, según estudios Europeos.² En los últimos años se han descrito casos en mujeres debido a la inactivación del cromosoma X no mutado heredado del padre.⁴

Es una enfermedad multisistémica, con características faciales toscas, deformidades óseas y en articulaciones, talla baja, alteraciones cardíacas, en el aparato respiratorio, audición y visión. Los pacientes con una afección severa

presentan un deterioro neurológico importante con dificultad para el aprendizaje progresivo y conlleva a alteración en el comportamiento y a nivel motor.⁵

ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Las manifestaciones clínicas de la Mucopolisacaridosis tipo II fueron descritas por primera vez por Hunter en 1917⁶. El fenotipo es heterogéneo, tanto en el inicio como en su progresión, por lo que su espectro clínico es amplio. Existen en la MPS II fenotipos de intensidad variables: Fenotipo Leve: sin deficiencias cognitivas sobreviven hasta la edad adulta ⁶. Fenotipo severo con deterioro neurológico progresivo el cual lo presentan dos tercios de los pacientes con Síndrome de Hunter y la muerte ocurre entre la primera y segunda década de la vida a causa de enfermedad obstructiva de la vía aérea, patología cardíaca o ambas. ⁷ El fenotipo atípico incluye ptosis y convulsiones. ⁸

Las deleciones grandes y los rearrreglos complejos se correlacionan con fenotipo severo y se presentan en 20% de los casos. Las mutaciones puntuales constituyen un 80% de los casos. Las mutaciones R468W, R468Q Y S333L se han asociado con fenotipo severo aunque han sido reportadas con fenotipo intermedio o atenuado. La mutación 1122C T que genera un sitio alternativo de corte/empalme con pérdida de 20 aminoácidos, se correlaciona con un fenotipo atenuado. Una misma mutación puede correlacionarse con distintos fenotipos. ⁹

El fenotipo severo consiste en dismorfia facial, con cejas muy pobladas que se juntan en la línea media, junto con anteversión nasal, macroglosia, macroescafocefalia y rasgos toscos generales, disostosis variable, anomalías respiratorias, (inicialmente de las vías aéreas superiores) de tipo obstructivo (infiltración del tejido adenoide que origina hipertrofia amigdalal, rinitis, otitis y patología pulmonar restrictiva (por disfunción torácica a consecuencia de malformaciones costales y vertebrales) por lo que existe obstrucción de las vías aéreas superiores con apneas de sueño y tendencia a la insuficiencia respiratoria

con alteración de las pruebas de función respiratoria (espirometría, capacidad vital forzada), anomalías esqueléticas con rigidez articular, giba costal, costillas y clavículas anchas, displasia pélvica y de cadera, retraso en el crecimiento, túnel carpiano, displasia pélvica; visceromegalia (hepatoesplenomegalia), cambios cutáneos no específicos como piel engrosada con pérdida de elasticidad en codos y rodillas, pelo áspero e hipertrichosis. La presencia de pápulas de color marfil sobre la región escapular y las caras laterales externas de brazos y muslos son típicas y casi patognomónicas del síndrome de Hunter⁸; hernia umbilical; en cuanto a lo ocular presentan disfunción retiniana y papiledema crónico; manifestaciones neurológicas sordera (de conducción y neurosensorial), hidrocefalia comunicante y el síndrome de compresión cervical, dificultades de aprendizaje, patología cardíaca es frecuente el engrosamiento valvular mitral y aortica (estenosis/insuficiencia), secundario una miocardiopatía hipertrófica, hipertensión arterial y en ocasiones arritmias, estas alteraciones cardíacas suelen ser causa de fallecimiento en la segunda o tercera décadas de vida. ^{1, 10}

El deterioro neurológico depende del fenotipo, ya que en el severo existe una alteración grave del sistema nervioso central que ocasiona daño progresivo de las funciones cognitivas, retraso mental, retardo en el neurodesarrollo y finalmente regresión neurológica; en el fenotipo atenuado ocurre lo contrario con leve afección neurológica y somático progresivo. ⁶ También existe problemas en el comportamiento los cuales son hiperactividad, obstinación y agresión. ¹ La hidrocefalia comunicante descrita es un hallazgo común el cual se relaciona con el deterioro neurológico. La compresión del cordón espinal se debe al adelgazamiento dural e inestabilidad de la articulación atlantoaxial. ⁶

La hipoacusia es sensorial y de conducción, debido a otitis media crónica por almacenamiento de glucosaminoglicanos en la mucosa del oído medio y otoesclerosis lo cual explica la pérdida auditiva de conducción, esto conlleva a problemas de aprendizaje y de comportamiento. ¹

La alteración del sistema nervioso periférico se manifiesta con dolor, parestesias y disestesias por compresión de nervios periféricos.⁸

En el sistema musculoesquelético existe rigidez articular y disminución en el arco de movimiento, limitando la movilidad y la calidad de vida.⁹ La principal afección en la artropatía destructiva caracterizada por displasia ósea poliostótica: macrocefalia, silla turca amplia en J acostada, compromiso de columna, alteración de la primera o segunda vértebras lumbares, giba lumbar, tórax ancho, costillas espatulada, coxa valga, engrosamiento diafisario de huesos largos y osificación irregular de epífisis, en los fenotipos leves existe síndrome de túnel carpiano.¹⁻⁸ La rehabilitación ayuda a preservar y mejorar la función articular.⁹

La obstrucción de la vía aérea superior es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MPSII, y son debidos a alteración en los tejidos blandos. Las anomalías en el oído, nariz y garganta ocasionan alteraciones obstructivas debido a infiltración del tejido adenoideo.⁹ Debido a la progresión de puede desarrollar faringomalacia y traqueomalacia como complicación lo que incrementa la obstrucción de la vía aérea y riesgo de apnea.⁸ Los factores que contribuyen a enfermedad pulmonar restrictiva son tórax pequeño, malformaciones costales y vertebrales, restricción por hepatoesplenomegalia.⁹

La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte. La enfermedad valvular, ocasiona hipertrofia ventricular derecha e izquierda y falla cardíaca.⁶

Las manifestaciones oculares se encuentran disfunción de retina así como papiledema crónico.¹ En algunos pacientes se ha descrito engrosamiento del disco óptico, edema de la esclerótica, membranas epirretinianas, derrame o fuga de líquido en tejido uveal o compresión del nervio óptico.⁶ Se deberá realizar evaluación por Oftalmólogo al momento del diagnóstico y posteriormente cada año.

1

Debido al almacenamiento de glucosaminoglicanos el hígado y el bazo suelen incrementar de tamaño. Algunos estudios han reportado una prevalencia de 57% al 90% de hepato o esplenomegalia. ⁶

Los síntomas más comunes incluyen disostosis con disminución del rango de movimiento de las articulaciones, rasgos faciales toscos, macroglosia, hipoacusia, alteraciones en la dentición, patología respiratoria como síndrome de apnea obstructiva del sueño o de tipo restrictiva, hepatoesplenomegalia, cardiopatías, deformidades esqueléticas y talla baja. ¹¹

En un estudio multicentrico de 118 pacientes sin terapia de reemplazo enzimático se observó que en el transcurso del tiempo, los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II mostraron afección articular hasta en el (95%), organomegalias (88%), sordera (80%) enfermedad valvular (86%). ¹

El diagnóstico clínico de la MPS II incumbe fundamentalmente al pediatra porque la gran mayoría de los casos inicia clínicamente en el segundo año de vida. Al nacimiento presentan una apariencia normal, iniciando con los primeros síntomas a los 18 meses y a los 4 años existen ya síntomas severos. Sin embargo, formas tardías comienzan incluso en la época adulta y también el médico familiar debe considerar este diagnóstico ante determinados signos y síntomas clínicos como los descritos con anterioridad.¹²

Sin embargo algunos problemas asociados con esta enfermedad requieren de médicos subespecialistas como otorrinolaringología, neurocirugía, ortopedia, cardiología, anestesiología, neumología, neurología, audiología, fisioterapia para un manejo multidisciplinario el cual permite reconocer la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento y la detección oportuna de las complicaciones propias de la enfermedad así como aquellas derivadas de la terapia de reemplazo. ^{1, 6, 9.}

Ante sospecha de MPSII la primera prueba a realizar es el test en orina para identificación de GAGs (heparan y dermatan sulfato), en la mayoría de los pacientes con MPS se encuentra incrementado. Sin embargo el diagnóstico definitivo de Síndrome de Hunter es la demostración de niveles disminuidos o ausentes de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa (IDS) en los leucocitos, linfocitos, fibroblastos o plasma. La ausencia o disminución de IDS es diagnóstico de MPSII. De igual forma el estudio genético en hombres para corroborar la mutación. ¹³

Detectar la mutación en un paciente afectado permite confirmar el diagnóstico, buscar portadoras y ofrecer asesoramiento genético, realizar diagnóstico prenatal y tener un mayor conocimiento en correlación genotipo: fenotipo. ¹⁴

La ausencia total de actividad enzimática de iduronato 2 sulfatasa se correlaciona con un fenotipo severo, niveles de actividad residual no excluye severidad. ⁶

Un tratamiento efectivo es aquel que previene la progresión de la enfermedad. En la actualidad en manejo es paliativo y multidisciplinario. ¹⁵

Las valoraciones médicas y estudios de gabinete correspondientes deberán establecerse de forma individual basándose en la evolución, complicaciones y respuesta al tratamiento.⁸

La respuesta a la terapia de reemplazo enzimático depende de la severidad de la enfermedad, los primeros signos de eficacia son incremento de la energía, de sus habilidades y de las actividades de la vida diaria. ⁵

Se recomienda administrar terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa cuando se cumplan los criterios 1 y 2. 1) Diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II y 2) Pacientes de cualquier edad, que no tengan daño neurológico o cognoscitivo severo y que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas: enfermedad respiratoria: obstrucción de la vía aérea y enfermedad restrictiva;

desordenes osteoarticulares que dificulten el movimiento, lo que ocasione que el paciente dependa de otras personas para realizar sus actividades diarias; apnea del sueño (más de un evento por hora en menores de 18 años); saturación de oxígeno nocturna menor 92% en niños. ¹⁴

La determinación de cuantitativa de GAG urinarios descienden posterior a la aplicación de idursulfasa, existe una reducción continua hasta la normalización después de 6 meses de tratamiento. ⁹

La terapia de reemplazo enzimático en menores de 5 años es segura y aconseja administrarla en forma precoz. En los mayores de 5 años el tratamiento se debe ofrecer a todos los pacientes con fenotipo leve. En los fenotipos severos quedara a criterio del comité de ética de la institución y de la familia, ya que la idursulfasa no atraviesa la barrera hematoencefalica por lo que no se espera mejoría en la disfunción neurológica establecida en estos pacientes. Al inicio del tratamiento se observa mejoría de la función respiratoria y reducción de la organomegalia.⁵

JUSTIFICACION

Las mucopolisacaridosis representan un grupo de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de los pacientes con estas enfermedades tiene un retraso en el diagnóstico, debido a manifestaciones clínicas inespecíficas.

Conocer las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II por medio de la experiencia encontrada en este centro de referencia nacional de enfermedades lisosomales como lo es la UMAE La Raza, permitirá una detección más oportuna de esta enfermedad, y ofrecer, para las que es posible, un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad, lo que justifica la realización de dicho estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país existen solo pocos centros con la experiencia e infraestructura para la atención de niños con mucopolisacaridosis.

El Centro de Referencia de Enfermedades por Deposito Lisosomal de esta UMAE CMN La Raza tiene como objetivo valorar a todos los pacientes con sospecha de Síndrome de Hunter derechohabientes al IMSS, integrar y documentar aquellos casos confirmados, y avalar y proponer tratamiento de remplazo enzimático para los que existe.

Difundir a la comunidad médica la experiencia acumulada en este centro, contribuirá a la detección oportuna de este grupo de enfermedades.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Hunter que han sido atendidos en Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, de la UMAE HG CMNR?

HIPOTESIS

Este protocolo de estudio por el tipo de estudio no requiere Hipótesis.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Hunter que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer las características demográficas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR
- Determinar las características genotípicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR
- Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR
- Describir los criterios para el diagnóstico de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio:

- Observacional
- Transversal
- Descriptivo
- Retrospectivo

UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, enviados y atendidos en la clínica de referencia nacional de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Se realizó en el periodo del 1 de Enero del 2017 al 31 de Julio del 2017.

ESTRATEGIA DE TRABAJO

Se recopiló información de los expedientes sobre características fenotípicas y genotípicas de todos los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2017 al 31 de Julio del 2017.

MARCO MUESTRAL

Población:

Pacientes del género masculino y femenino, de edades entre 0 a 16 años con diagnóstico de Síndrome de Hunter de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

1. Edad de 0 a 16 años
2. Género masculino y femenino
3. Con el diagnóstico confirmado de Síndrome de Hunter, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
4. Expediente clínico disponible en forma física o electrónica.

Criterios de exclusión:

Pacientes con expedientes incompletos

Criterios de eliminación:

No aplica por el tipo de estudio

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO:

Estudio retrospectivo y transversal

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Muestra no paramétrica, casos consecutivos por convenir así al estudio.

VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	ESCALA
PUENTE NASAL PLANO	Es el aplanamiento de la parte superior de la nariz. ¹⁶	Cualitativa
TELECANTO	Malformación congénita que se caracteriza por un aumento del espacio	Cualitativa

	intercantal, siendo la distancia interpupilar normal y existiendo un aumento de los tejidos blandos frontonasales. ¹⁷	
MACROGLOSIA	Anomalía consistente en un aumento del tamaño de la lengua; puede ser congénita o asociarse a tumores, trastornos inflamatorios o endocrinopatías, como el hipotiroidismo. ¹⁸	Cualitativas
HERNIA UMBILICAL	Protrusión de una víscera abdominal, por lo general el íleon o el epiplón mayor, a través de un defecto de la pared abdominal en el ombligo, que puede ser congénito o adquirido. ¹⁹	Cualitativas
HERNIA INGUINAL	Protrusión del contenido de la cavidad abdominal por un punto débil del conducto inguinal. ²⁰	Cualitativa
HEPATOMEGALIA	Aumento anormal del tamaño del hígado, signo reconocible habitualmente durante la palpación y la percusión del hipocondrio derecho, que se asocia a	Cualitativa

	dolor y sensación de pesadez en esta zona así como a alteraciones frecuentes de las pruebas de función hepática. ²¹	
ESPLENOMEGALIA	Aumento anormal del tamaño del bazo, signo reconocible habitualmente durante la palpación y la percusión del hipocondrio izquierdo que se asocia a dolor y sensación de pesadez en esta zona. ²²	Cualitativa
DISOSTOSIS	Cada una de las anomalías congénitas hereditarias de un hueso aislado o de un segmento esquelético localizado, caracterizadas por una falta de osificación del cartílago fetal. ²³	Cualitativas
MANO EN GARRA	Aspecto particular de la mano debido a la atrofia de los músculos interóseos; los flexores privados de sus antagonistas, determinan la flexión de las dos últimas falanges, con extensión de la primera sobre el carpo. ²⁴	Cualitativas

SAHOS (SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO)	Trastorno respiratorio durante el sueño caracterizado por una obstrucción de la vía aérea superior que interrumpe la ventilación normal durante el sueño. ²⁵	Cualitativas
OMA (OTITIS MEDIA AGUDA) RECURRENTE	Tendencia o propensión a padecer OMA, cuando existen 4 o más episodios de OMA en 6 meses, o seis o más episodios en un año. ²⁶	Cualitativas
IVRA (INFECCION DE DIAS RESPIRATORIAS ALTAS) RECURRENTE	Tendencia o propensión a padecer IVRA. ²⁷	Cualitativas
HIPOACUSIA	Disminución de la capacidad auditiva. ²⁸	Cualitativas
HIDROCEFALIA	Dilatación de los ventrículos cerebrales debida a hiperproducción de líquido cefalorraquídeo, obstrucción en la circulación o dificultad en la reabsorción del líquido cefalorraquídeo en cualquier punto del neuroeje. ²⁹	Cualitativas

EPILEPSIA	Enfermedad del sistema nervioso, debida a la aparición de actividad eléctrica anormal en la corteza cerebral, que provoca ataques repentinos caracterizados por convulsiones violentas y pérdida del conocimiento. ³⁰	Cualitativas
-----------	--	--------------

DEFINICION DE VARIABLES

Edad

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.³¹

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento, hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses.³¹

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Numérica discreta

Unidad de análisis: Número de meses

Genero

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.³²

Definición operacional: Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración que se efectuó al ingreso.³²

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (Masculino, femenino)

Mucopolisacaridosis tipo II

Definición conceptual: enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, causada por el déficit de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (I2S).²

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

Genotipo:

Definición conceptual: Constitución genética propia de una célula o un organismo; conjunto de los genes heredados por un individuo.³³

Definición operativa: Estudio molecular que describe la mutación genética del paciente, reportado en el expediente.³³

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Mutación cromosómica

Fenotipo:

Definición conceptual: Conjunto de rasgos o caracteres macroscópicos, microscópicos y bioquímicos resultantes de la expresión del genotipo y de la interacción de este con el medio.³⁴

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

Manifestaciones clínicas

Definición conceptual: es un contexto o marco significativo, definido por la relación entre los signos y síntomas que se presentan en una determinada enfermedad.³⁵

Definición operacional: Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hunter, confirmado y consignado en el expediente clínico.

Categoría: Cualitativa

Escala de medición: Nominal

Unidad de análisis: Dicotómica (presente, ausente)

METODO DE RECOLECCION DE DATOS

Técnica y procedimiento:

Se revisaron expedientes físicos o electrónicos de pacientes de 0 a 16 años, que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales, en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS; aquellos que cumplieron los criterios de selección, se obtuvo la información en hojas elaboradas exprofeso (Anexo 1), posteriormente se analizaron y se codificaron en hojas de cálculo en el programa Excell, para, posteriormente, analizar y presentar en gráficas y tablas.

Análisis de datos:

La información obtenida fue capturada en una base de datos con el programa Excel 2010 y fueron analizados mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la distribución de cada una de las variables, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 18.

LOGISTICA

Recursos humanos

Médico Residente de Pediatría Medica quién fue el encargado de la recolección de datos.

Recursos materiales

En la clínica de referencia nacional de enfermedades por depósito lisosomal del Centro Médico Nacional La Raza, se cuenta con el área física donde se concentraran los expedientes clínicos requeridos para el estudio.

Recursos financieros

Se cuenta con el equipo necesario para el mismo sin necesidad de ameritar recursos adicionales.

Consideraciones éticas

Se apega a las consideraciones éticas referidas en la Ley General de salud Título quinto, vigente al 19 de Enero del 2004, así como al código sanitario de los Estados Unidos Mexicanos. (Anexo 2)

CRONOGRAMA DE TRABAJO

TITULO: Síndrome de Hunter, experiencia en un centro de referencia nacional, UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMN LA RAZA.

2017

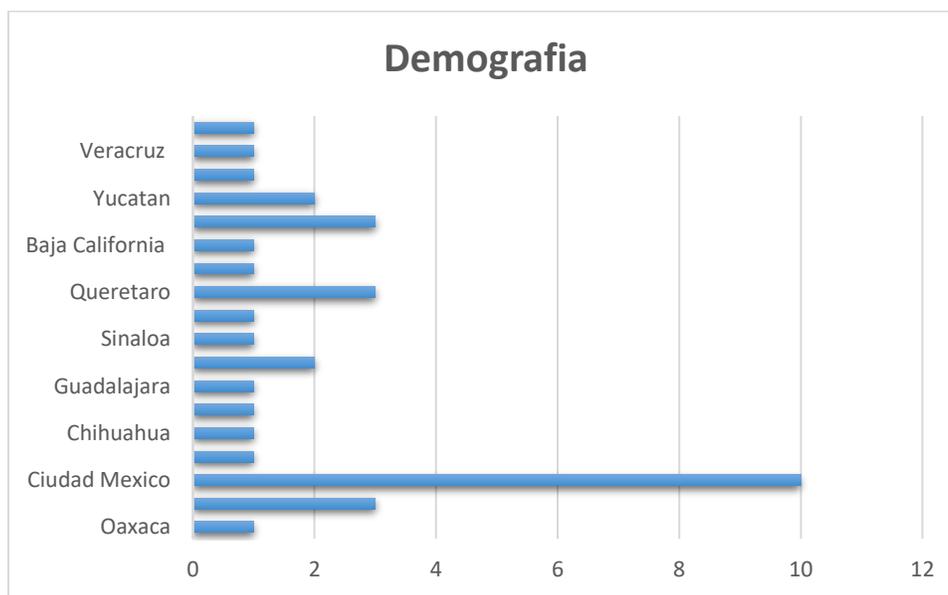
Procedimientos	Enero	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Ago
Revisión de literatura	X	X	X	X	X			
Elaboración protocolo	X	X	X	X	X			
Registro de protocolo						X		
Integración y registro pacientes						X	X	
Recopilación de información						X	X	
Resultados, discusión y conclusiones							X	X
Impresión y publicación								X

RESULTADOS

Se realizó un registro con 36 pacientes con diagnóstico enzimático y genético de Mucopolisacaridosis tipo II, con el objetivo de dar a conocer la historia natural de dicha enfermedad.

Debido a que el síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis tipo II presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X, nuestra base de datos se trata de pacientes de sexo masculino, con un rango de edad entre 11 meses y 13 años, con una edad media de inicio de síntomas de 2 años y de diagnóstico de 4 años de edad. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico se halla con un intervalo entre 2 meses y 11 años y medio, con una media de 1 año. El 36% presentan antecedentes heredofamiliares relacionados con Síndrome de Hunter.

En cuanto a la demografía el mayor número de casos se registraron en la Ciudad de México, con 10 casos, y en segundo lugar Estado de México, Puebla y Querétaro. Grafica 1.

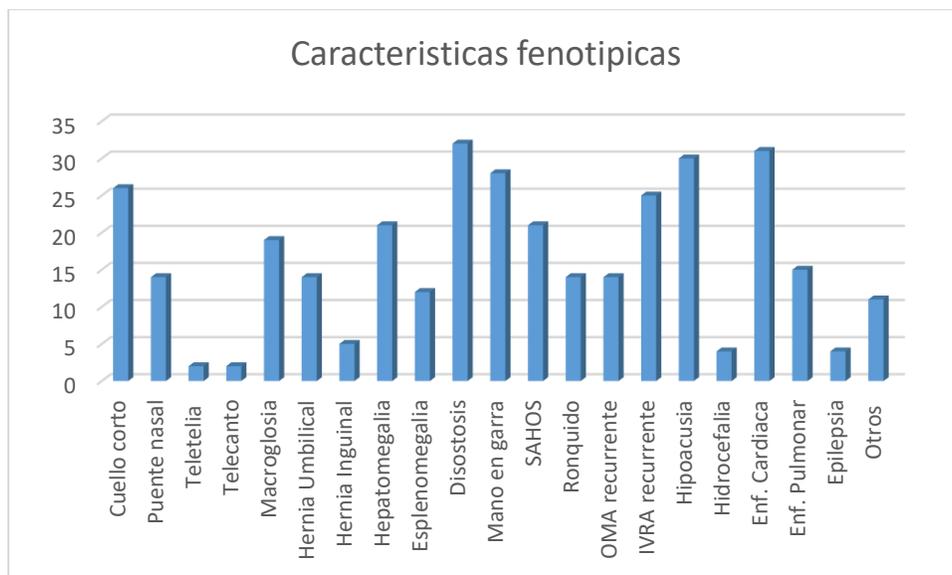


Grafica 1. Características demográficas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

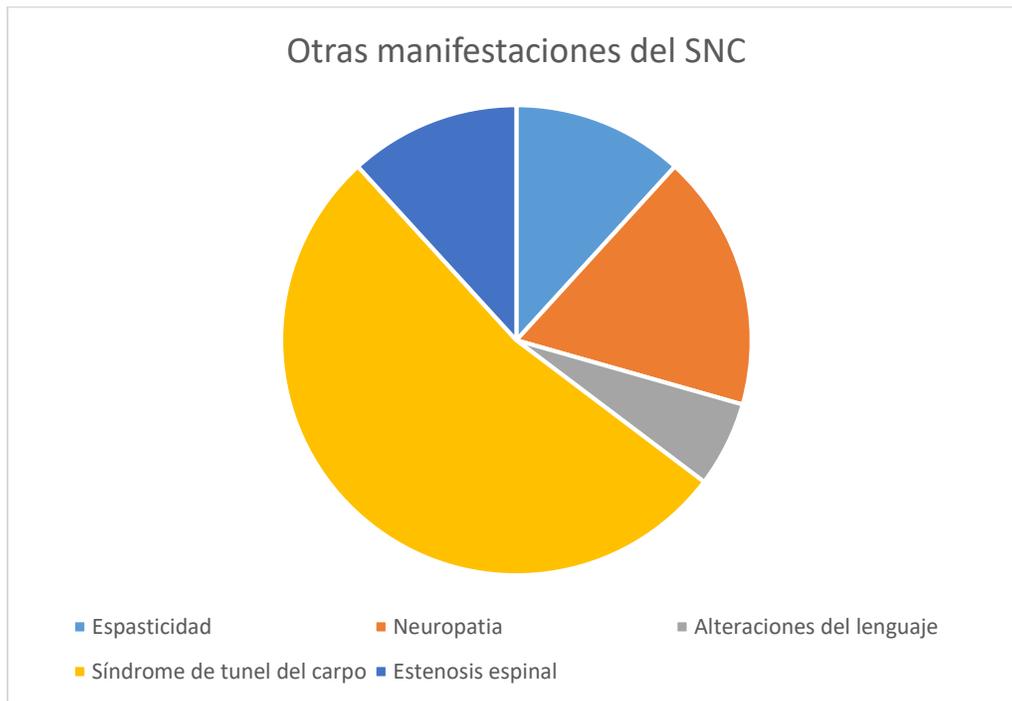
El diagnóstico se estableció fundamentalmente por estudios enzimáticos en suero. En 35 pacientes se obtuvo confirmación genética y en todos enzimática.

Con respecto a los resultados de las pruebas genéticas, en la mayoría de los casos se detectaron mutaciones puntuales, de las cuales la única repetida en dos familias fue la mutación “Centogene hemicogoto c.1587_1588delAT (p.Leu530Afs*7)”.

Las principales 10 manifestaciones clínicas encontradas fueron disostosis 88.89%, enfermedades cardiacas 86.11%, hipoacusia 83.33%, mano en garra 77.78%, cuello corto 72.22%, IVRA recurrente 69.44%, SAHOS 58.33%, hepatomegalia 58.33%, macroglosia 52.78% y enfermedades pulmonares 41.67%. Grafica 2. La principales manifestaciones del sistema nervioso central encontradas son el síndrome de túnel del carpo 53%, neuropatía 17%, estenosis espinal 12%, espasticidad 12% y alteraciones del lenguaje 6%. Grafica 3.



Grafica 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

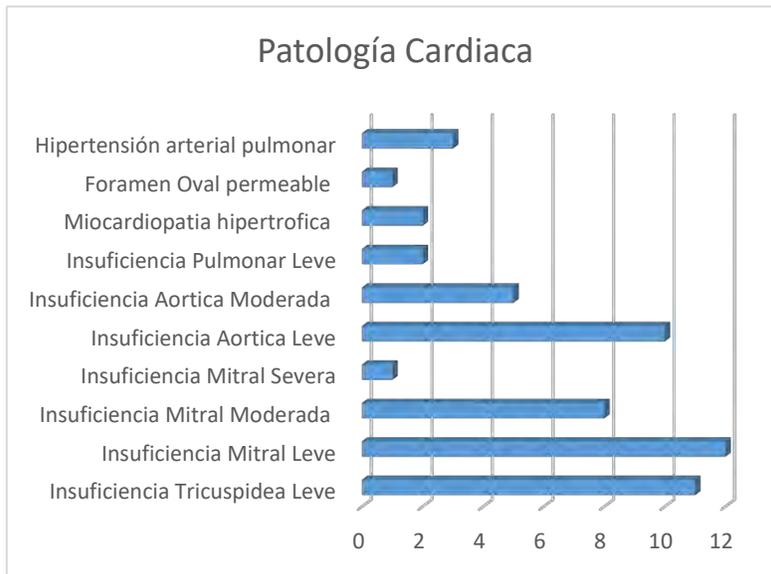


Grafica 3. Otras manifestaciones del SNC en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

La discapacidad intelectual encontrada en la mayoría de nuestros pacientes fue leve con 38.88%, seguida de moderada 36.1% y severo 25%.

La patología cardíaca se encuentra como la principal causa de muerte en el

Síndrome de Hunter, encontrando en nuestros pacientes la principal alteración la Insuficiencia Mitral Leve 33.3%, seguido de Insuficiencia Tricuspídea Leve 30.5% e Insuficiencia Aortica Leve 27.7%. Grafica 4.



Grafica 4. Principales alteraciones cardíacas en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

Otras enfermedades asociadas encontradas fueron Enfermedad por reflujo gastroesofágico 8.3%, alteración en la mecánica de la deglución 5.5%, dermatitis seborreica 2.7%, molusco contagioso 2.7%, xerosis 2.7%, oclusión de la arteria de la retina 2.7%, doble sistema colector en riñón 2.7% y autismo 2.7%. Grafica 5.



Grafica 5. Otras manifestaciones encontradas en los pacientes con mucopolisaccharidosis tipo II, atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR

DISCUSION

Con base al registro internacional de pacientes afectados de síndrome de Hunter (Hunter Outcome Survey, HOS) siendo un instrumento de seguimiento observacional a largo plazo, multicéntrico e internacional, abierto a todos los pacientes con la enfermedad, comparamos resultados obtenidos en pacientes atendidos en la clínica de referencia nacional, de la UMAE HG CMNR, con el principal objetivo de mejorar el conocimiento de la enfermedad.

En cuanto ha dicho registro Europeo, se encuentra con un total de 22 pacientes, siendo de igual forma a nuestra base de datos varones en su totalidad. Con mayor sobrevivencia en el registro internacional de Síndrome de Hunter ya que tienen edades comprendidas entre 3 y 32 años y nosotros entre 11 meses y 13 años. Con detección más temprana con media de 23 meses y nosotros de 4 años de edad, así como el intervalo entre inicio de los síntomas y el momento de diagnóstico menor con media de 8.5 meses y nosotros de 1 año.

Se han descrito más de 300 mutaciones en el gen IDS. En la mayoría de los casos son mutaciones puntuales y pequeñas deleciones o inserciones, mientras que alrededor del 20% constituyen grandes deleciones o reordenamientos del gen IDS, asociándose por lo general a fenotipos graves. Encontramos en la mayoría de los casos se detectaron mutaciones puntuales, de las cuales la única repetida en dos familias fue la mutación “Centogene hemicogoto c.1587_1588delAT (p.Leu530Afs*7)”. En un paciente no se encontró ningún defecto mutacional.

El fenotipo de la mucopolisacaridosis II es heterogéneo, desde el inicio hasta su progresión. Las manifestaciones clínicas 100% de sus pacientes presentan visceromegalias, siendo en nuestro registro el 58.33%, seguido de disostosis 90% y en nuestra base de datos representa el principal síntoma 88.89% dicha artropatía lleva a rigidez y contractura en flexión de articulaciones grandes y pequeñas con las

típicas manos en garra 77.78% y alteración grave de la funcionalidad, nuestra población presenta mayor afección cardiaca 86.11%, en comparación con el registro HOS de 65%. Los síntomas que aparecen en los primeros meses en la mayoría fue infección de vías aéreas superiores en 69.4% que concuerda con la literatura internacional.

CONCLUSIONES

La enfermedad de Hunter (MPS II) es una enfermedad cronicoprogresiva de alcance multiorgánico y con herencia ligada al cromosoma X. La sintomatología clínica incluye fenotipo peculiar con facies tosca, manifestaciones respiratorias de tipo obstructivo y restrictivo, manifestaciones neurológicas (hidrocefalia, síndrome de compresión cervical), alcance cardiológico con valvulopatía y, sobre todo, importante alteración esquelética con disostosis múltiple.

El diagnóstico clínico de la MPS II incumbe fundamentalmente al pediatra ya que la gran mayoría de los casos se inicia clínicamente en el segundo año de vida ante determinados signos y síntomas clínicos como los descritos con anterioridad. Además de que estamos ante una enfermedad crónica y de alcance multisistémico, un grupo importante de especialistas debe participar en el diagnóstico inicial como neumólogo, cardiólogo, reumatólogo y neuropediatra.

Detectar la mutación en el paciente afectado posibilita: Establecer el diagnóstico molecular, identificar mujeres portadoras (heterocigotas), realizar diagnóstico prenatal, evaluar la eventual correlación genotipo-fenotipo y contribuir al asesoramiento genético.

En las enfermedades de baja prevalencia, en este caso el Síndrome de Hunter, el conocimiento detallado de su historia natural es importante para facilitar la sospecha diagnóstica y seguimiento de los pacientes y posibilitar la prevención del deterioro cognitivo o el tratamiento precoz de las complicaciones propias de su evolución, además de determinar el impacto de nuevos tratamientos en términos de seguridad y efectividad.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TITULO: Síndrome de Hunter, experiencia en un centro de referencia nacional,
 UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMN LA RAZA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PACIENTES CON SINDROME DE HUNTER				
Nombre				
Edad				
Lugar de origen			Fecha de nacimiento	
AHF				
Edad de Madre:	Edad de Padre:	Edad de Hermanos	Consanguinidad padres:	
Edad de inicio de síntomas				
Edad de diagnóstico				
Genotipo				
Estudio Enzimático				
MANIFESTACIONES CLINICAS				
Cuello Corto SI() NO())	Puente nasal SI() NO())	Telecanto SI() NO())	Macroglosia SI() NO ())	Hernia Umbilical SI() NO ())
Hernia Inguinal SI() NO())	Hepatomegalia SI() NO())	Esplenomegalia SI() NO ())	Disostosis SI() NO ())	Mano en Garra SI() NO ())

SAHOS ¹ SI () NO ())	Ronquido SI () NO ()	OMA recurrente ² SI () NO ()	IVRA recurrente ³ SI () NO ()	Hipoacusia SI () NO ()
Hidrocefalia SI () NO ())	Epilepsia SI () NO ()			
Severidad deterioro neuroológico		LEVE ()	MODERADO ()	SEVERO ()
Enfermedades cardiacas SI () NO ()		¿Cuáles?		
Enfermedad pulmonar SI () NO ()		¿Cuáles?		
Otras manifestaciones del SNC SI () NO ()		¿Cuáles?		
Otras manifestaciones clínicas SI () NO ()		¿Cuáles?		

1. Síndrome de apnea obstructiva del sueño
2. Otitis media aguda recurrente
3. Infección de vías respiratorias



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
A SU HIJO (A) **Síndrome de Hunter, experiencia en un centro de referencia nacional, UMAE
Dr. Gaudencio González Garza del CMN LA RAZA**

Patrocinador externo (si aplica):	NO
Lugar y fecha:	México DF
Número de registro:	Pendiente hasta autorización
Justificación y objetivo del estudio:	<u>Las mucopolisacaridosis representan un grupo de enfermedades poco frecuentes, la mayoría de los pacientes con estas enfermedades tiene un retraso en el diagnóstico, debido a manifestaciones clínicas inespecíficas. Conocer las características fenotípicas y genotípicas de los pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II por medio de la experiencia encontrada en este centro de referencia nacional de enfermedades lisosomales como lo es la UMAE La Raza, permitirá una detección más oportuna de esta enfermedad, y ofrecer, para las que es posible, un tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad. Nuestro objetivo es determinar las características fenotípicas y genotípicas de pacientes con Síndrome de Hunter que han sido atendidos en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales de la UMAE HG CMNR.</u>
Procedimientos:	Revisión de expediente clínico
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Determinar las características y genotípicas de los pacientes con Síndrome de Hunter para la detección oportuna de la enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informará posteriormente al término del estudio
Participación o retiro:	Estoy informado de que puedo cancelar la participación de mi hijo(a) en cualquier momento sin que eso afecte la atención médica de mi hijo(a)
Privacidad y confidencialidad:	El investigador principal me ha dado seguridad de que los datos proporcionados en el cuestionario serán manejados en forma confidencial.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	NO APLICA
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	NO APLICA
Beneficios al término del estudio:	Continuar en avances en investigación educativa.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	MC. Francisco Cruz Olivo. E-mail: olivofc@gmail.com Teléfono: 55 21 29 50 95
Colaboradores:	Dra. Laura Lilibian Rodríguez Chávez E-mail: laulilian19@hotmail.com Telefono: 58 65 62 36

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

_____ Nombre y firma del padre o tutor	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

BIBLIOGRAFIA

1. Sanjurjo-Crespo P. Mucopolisacaridosis tipo II: aspectos clínicos, Rev. Neurol 2007; 44, (Supl 1): S3-S6.
2. T Andrew Burrow, Nancy D Leslie. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. Biologics: Targets & Therapy. 2008:10.
- 3 M. del Toro-Riera. Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (Hunter Outcome Survey). Rev Neurol 2007; 44 (Supl 1): S13-7
- 4 Emma Glamuzina & Emma Fettes & Katie Bainbridge & Victoria Crook & Niamh Finnegan & Lara Abulhoul, et al. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. J Inherit Metab Dis (2011) 34:749–754
5. Wraith J, Scarpa M, Beck M, Bodarmer O, Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. Eur J Pediatr 2008; 167:267-277.
6. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Pediatrics 2008; 121(2):e377–86.
7. Lansdale: HAYES, Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type II, MPS II). National Institute for Health Research. Inc. 2009
8. Wraith JE. Enzyme replacement therapy with idursulfase in patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatrica. Supplementum 2008; 97(497):76–8.
9. Joseph Muenzer, M. Beck, C. M. Eng, M. L. Escolar, R. Giugliani, N. H. Guffon, et al. Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome. Pediatrics 2009; 124; e1228.
10. Maurizio Scarpa, Zsuzsanna Almássy, Michael Beck, Olaf Bodamer, Iain A Bruce, Linda De Meirleir, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Scarpa et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:72.
11. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. Developmental Medicine and Child Neurology 1983; 25(4): 481–9.

12. Barbara K. Burton & Roberto Giugliani. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *Eur J Pediatr* (2012) 171:631–639.
13. de Jong JG, Wevers RA, Liebrand-van Sambeek R. Measuring urinary glycosaminoglycans in the presence of protein: an improved screening procedure for mucopolysaccharidoses based on dimethylmethylene blue. *Clinical Chemistry* 1992; 38(6):803–7.
14. Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de trabajo de Enfermedades poco frecuentes. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPSII) o Enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr* 2011;109 (2): 175-181.
15. da Silva EMK, Strufaldi MWL, Andriolo RB, Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD008185. DOI:10.1002/14651858.CD008185.pub3.
16. Enciclopedia médica, Medline: Puente nasal plano
17. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: Telecanto.
18. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: macroglosia.
19. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: hernia umbilical.
20. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: hernia inguinal.
21. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: hepatomegalia.
22. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: esplenomegalia.
23. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: disostosis.
24. Diccionario médico interactivo: mano en garra.
25. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002; 109:704-712.
26. Harsten G, Prellner K, Heldrup J, Kalm O, Kornfalt. Recurrent acute otitis media. *Acta Otolaryngol*, 107 (1989), pp. 111-9.

27. González OE, Armas PL, Pérez RA, Goyenechea HA, Aguirre JA. Progresos en la vigilancia de las infecciones respiratorias agudas en la República de Cuba. Rev San Hig Pú. 1993;67:305-14
28. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: hipoacusia
29. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: hidrocefalia
30. Diccionario médico, enfermería y ciencias de la salud, Mosby: epilepsia
31. Diccionario de la lengua española, real academia española: edad.
32. Diccionario de la lengua española, real academia española: genero.
33. Diccionario de la lengua española, real academia española: genotipo.
34. Diccionario de la lengua española, real academia española: fenotipo.
35. Diccionario médico interactivo: Manifestaciones clínicas.