



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD



HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA

DELEGACION 2 NORTE CIUDAD DE MEXICO

---

T E S I S

REALIZADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
POSGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MEDICA

**EXPERIENCIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN 10 AÑOS EN UNA  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL “LA RAZA”**

**PRESENTA**

**DRA. NORMA SARAI JUÁREZ SANDOVAL**  
RESIDENTE DE PEDIATRIA MÉDICA  
UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”  
Matrícula: 98168206 Email: sheccidbb@hotmail.com  
Cel. 5543862282. Fax no Fax

**DIRECTOR DE PROTOCOLO**

**DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMIREZ**  
Médico no Familiar adscrito al servicio de Medicina Interna pediátrica de UMAE  
“Dr. Gaudencio González Garza”  
Matricula: 8297029 Email: maaruu\_29\_13@yahoo.com.mx  
Cel. 55 74 18 4521. Fax no Fax

CD. DE MÉXICO, FEBRERO 2018



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.

---

**DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES**  
**DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FELIX**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE PEDIATRÍA**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ**  
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMIREZ**  
**MÉDICO ADSCRITO SERVICIO MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. NORMA SARAI JUÁREZ SANDOVAL**  
**RESIDENTE DE TERCER AÑO PEDIATRÍA MÉDICA**  
**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

## **AGRADECIMIENTOS**

INDICE	Página
RESUMEN.....	5
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVOS.....	19
HIPOTESIS.....	20
MATERIAL Y METODOS.....	21
VARIABLES.....	22
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	27
ASPECTOS ETICOS.....	28
ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	29
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIÓN .....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38
CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	41
ANEXOS.....	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	43

## RESUMEN

### EXPERIENCIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN 10 AÑOS EN UNA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Las mucopolisacaridosis (MPS) son errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos, producidos por la acumulación progresiva de estas macromoléculas en los lisosomas. La incidencia global de las mucopolisacaridosis se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos.

Las mucopolisacaridosis tienen compromiso multisistémico con curso crónico y progresivo, por el acúmulo de glucosaminoglicanos entre ellos heparán y dermatán sulfato. Los glicosaminoglicanos (GAG) son polímeros grandes y complejos de unidades de disacáridos, ácidos sulfatados lineales y aminosacáridos unidos a un núcleo proteico. Están ampliamente distribuidos en tejidos, son componentes de la sustancia fundamental del hueso y cartílago, lubricante en el fluido articular y el revestimiento superficial que inicialmente se une a los factores de crecimiento a las células originan las manifestaciones clínicas características entre ellas al sistema neurológico, esquelético y cardiopulmonar, la piel y los faneros, la córnea, el hígado y el bazo. La mucopolisacaridosis tipo I o síndrome de Hurler. (MPS 1).

Este síndrome está causado por mutaciones en el gen iduronidasa alpha-L (IDUA) localizado en el cromosoma 4p16.3, del que se han descrito más de 120 diferentes mutaciones. Existen tres variantes, que difieren mucho en su gravedad, siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Scheie el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio. Las opciones actuales para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I incluyen el tratamiento de remplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

**OBJETIVOS.** Dar a conocer la experiencia de mucopolisacaridosis tipo I en 10 años en una unidad médica de alta especialidad.

**MATERIAL Y METODOS.** Población: expedientes de pacientes con el diagnóstico de MPS I de ambos sexos, de 0 a 16 años de edad, que acudan al Centro de Referencia Nacional de Enfermedades de depósito lisosomal, en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

**RESULTADOS.** Se revisaron los expedientes clínicos del Centro de Referencia Nacional de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I (MPS 1), en terapia de reemplazo enzimático, de enero 2007 a enero 2017 se encontraron 24 pacientes de los cuales 10 son del género femenino (42%) y 14 corresponden al género masculino 58%.

Las comorbilidades que presentaron los pacientes fueron: el 100% (n=24) presentaron complicaciones neurológicas, 22 con afección cardiológica (n=22, 91.6%), 19 pacientes con neumológicas (n=19, 79.1%), afectación oftalmológica (n=24, 100%), alteraciones otorrinolaringológica en (n=23, 95.8%), reumatológicas se observaron en 22 pacientes (n=22, 91.6%), neuropsicológicas (n=13, 54.16%) y gastrointestinales en 13 pacientes (n=13, 54.1%)

### **CONCLUSIÓN.**

De acuerdo a la revisión de 24 expedientes de pacientes con MPSI, se puede concluir, la afectación a diferentes sistemas de manera progresiva, la terapia de reemplazo enzimático no mejora la función de los sistema nervioso, osteomiarticular, visual y auditivo.

### **DIFUSIÓN**

Esta investigación servirá para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica. Publicación de un artículo médico en revista médica.

## MARCO TEÓRICO.

Las mucopolisacaridosis (MPS) son errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos producidos por la acumulación progresiva de estas macromoléculas en los lisosomas a consecuencia de la deficiencia de las enzimas responsables de su degradación dentro de estos organelos.<sup>1</sup> La primera descripción de un caso de MPS, entre los años 1900 y 1913, se atribuye a John Thompson, de Edimburgo, mientras que la primera publicación sobre este grupo de enfermedades fue realizada en 1917 por Charles Hunter. Los glucosaminoglicanos están constituidos por cadenas de disacáridos, que se repiten en forma secuencial y que se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos últimos forman parte de la matriz extracelular de la mayor parte de los tejidos, lo que se refleja en el carácter multisistémico de las mucopolisacaridosis.<sup>2</sup> Los glucosaminoglicanos se degradan en los lisosomas por diferentes vías catabólicas para los diversos tipos, pero que comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. Este proceso de degradación se encuentra alterado en las mucopolisacaridosis, produciéndose un depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados. Esta acumulación conduce finalmente a la muerte celular, a la liberación de los glucosaminoglicanos hacia los líquidos extracelulares y a su excreción por la orina. Hasta el momento se han descrito siete tipos de mucopolisacaridosis, algunas de ellas con subtipos clínicos. La incidencia global de las mucopolisacaridosis se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos. Sin embargo, esta cifra probablemente es una subestimación de la incidencia real. La herencia de las mucopolisacaridosis es autosómica recesiva, con excepción de la mucopolisacaridosis tipo II, que se hereda en forma recesiva ligada al cromosoma X. Las mucopolisacaridosis tienen compromiso multisistémico con curso crónico y progresivo, que afecta especialmente al sistema esquelético y cardio-pulmonar, la piel y los faneros, córnea, hígado y bazo.<sup>3</sup>

### CUADRO CLÍNICO

Las mucopolisacaridosis (MPS) presentan características clínicas comunes, pero también hay síntomas que son más propios de un tipo de patología que de otro. Las diferencias entre los diversos fenotipos dependen parcialmente del tipo de sustrato acumulado, pero también del grado de deficiencia enzimática, del genotipo y de otros factores. Síntomas comunes de todas las MPS son el compromiso multisistémico con curso crónico y progresivo, que afecta especialmente al sistema esquelético y cardio-pulmonar, la piel y los faneros, la córnea, hígado y bazo. En cuanto a las características clínicas asociadas a los diversos tipos de sustratos, el depósito de heparán sulfato, un componente de las células del tejido nervioso, lleva por ejemplo a síntomas predominantemente

neurrológicos, como se observa en las mucopolisacaridosis I, II y III. El depósito de queratán sulfato, un componente importante de la córnea y de los cartílagos, produce opacidades corneales y alteraciones esqueléticas, como las observadas en la enfermedad de Morquio o mucopolisacaridosis IV. El depósito de dermatán sulfato se correlaciona con síntomas como valvulopatías y miocardiopatía, frecuentes en las MPS I, II y VI.

Entre las manifestaciones clínicas frecuentes en las mucopolisacaridosis, se incluyen:

- Facie tosca.
- Cabello y cejas gruesos.
- Opacidad corneal.
- Macrocefalia.
- Deterioro de la curva de crecimiento (generalmente a partir del segundo año de vida).
- Valvulopatía mitro-aórtica, miocardiopatía.
- Hipertrofia de amígdalas y adenoides, infecciones frecuentes de vías aéreas superior e inferior.
- Apnea obstructiva del sueño
- Hepatoesplenomegalia leve a moderada, hernias umbilicales y/o inguinales.
- Mano con contractura articular en garra, el compromiso esquelético denominado disostosis múltiple.
- Retraso global del desarrollo psicomotor y pérdida progresiva de habilidades motoras e intelectuales ya adquiridas. <sup>4</sup>

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I O SINDROME DE HURLER.**

La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS 1), previamente denominada gargolismo o lipocondrodistrofia, es una enfermedad, crónica y progresiva, autosómica recesiva, enfermedad por almacenamiento lisosomal del grupo de las mucopolisacaridosis. Esta patología fue observada por primera vez en 1900 por el doctor John Thompson, y clasificada como síndrome por la doctora Gertrud Hurler de Munich en 1919, mientras se formaba como pediatra en el Hospital Hauner Children's, y publicó varios casos de lactantes de ambos sexos que eran "jorobados, oligofrénicos y con opacidad corneal", esta descripción se basó en dos casos previamente reportados por su jefe, el Profesor von Pfaundler en las Sociedad de Pediatría de Munich, y se denominó Síndrome de Hurler. Posteriormente en 1957 se evidencia el aumento de la excreción de glucosaminoglicanos (GAG) en la orina de los pacientes con síndrome de Hurler. En 1962 el Profesor Harold Glendon Scheie, del Departamento de oftalmología del Medical School de la Universidad de Pensilvania, describió un síndrome basado en la observación de algunos de sus pacientes que presentaban córnea

opaca y que estaban levemente afectados físicamente y se denominó síndrome de Scheie. En un principio se pensó que este síndrome era una mucopolisacaridosis diferente de la enfermedad de Hurler, pero en 1971 se descubrió la deficiencia de la enzima causante: la alfa-L-iduronidasa lisosómica, y fue entonces cuando se estableció claramente que eran diferentes manifestaciones de una misma enfermedad.

Este síndrome está causado por mutaciones en el gen iduronidasa alfa-L (IDUA) localizado en el cromosoma 4p16.3, del que se han descrito más de 120 diferentes mutaciones, que provocan un déficit completo de la actividad del enzima alfa-L-iduronidasa y un acúmulo en los lisosomas de dermatán sulfato y de heparán sulfato. La enfermedad por lo tanto se caracteriza por el inapropiado almacenamiento de estos glucosaminoglicanos en los tejidos, con especial afectación del conectivo, y se acompaña de eliminaciones elevadas de estos GAGs en orina.<sup>3,4,5</sup>

## **FENOTIPOS**

Existen tres variantes, que difieren mucho en su gravedad, siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Scheie el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio, pero en realidad representan un espectro continuo de severidad del fenotipo. Los pacientes con enfermedad de mucopolisacaridosis tipo I tipo Hurler desarrollan los síntomas de un modo precoz, y tienen marcado retraso mental, sin tratamiento la expectativa de vida se limita a la primera década. En el otro lado del espectro están los enfermos diagnosticados de enfermedad de mucopolisacaridosis tipo I Scheie, con inicio de los síntomas en épocas más tardías como la edad escolar-adolescencia muestra una progresión de los síntomas más lenta, suelen presentar una inteligencia normal y superviven hasta la edad de adulto, aunque con importante morbilidad caracterizada por contracturas articulares, displasia ósea y disfunción cardíaca y pulmonar. Las formas intermedias mucopolisacaridosis tipo I Hurler-Scheie cursan con manifestaciones somáticas de la enfermedad, sin tratamiento la sobrevida es en la segunda o tercera década de la vida y suelen tener leve afectación intelectual con afectación somática severa que limita la calidad de vida. Como los límites en la clasificación de estos tres fenotipos no son claros, y sobre todo al momento del diagnóstico, en un consenso internacional se ha determinado que los signos y síntomas más relevantes para intentar diferenciarlos y se decidieron por seis:

- 1- Edad de inicio de los síntomas.
- 2- Desarrollo mental
- 3- Xifosis
- 4- Contractura de las articulaciones/ artropatía

- 5- Cardiomiopatía
- 6.- Cabeza grande con frente prominente.

### **SOSPECHA DIAGNÓSTICA**

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) presenta una gran heterogeneidad clínica, un continuo fenotípico desde las formas más leves a las más graves. En general, se consideran tres formas clínicas: grave (Hurler), intermedia (Hurler-Scheie) y ligera (Scheie).

#### **Características clínicas del “fenotipo Hurler” (modificado de Lyon 2006)**

Dismorfia facial característica

Disostosis múltiple

Hepatoesplenomegalia

Limitación articular

Retraso mental

Hernia abdominal

Infecciones respiratorias recurrentes

Insuficiencia respiratoria

Opacidad corneal

Sordera

Cardiopatía

### **FORMAS GRAVES Y FORMAS ATENUADAS**

En las formas graves, un tratamiento precoz es imprescindible, por ello un diagnóstico precoz satisfactorio debería atender a las manifestaciones clínicas del primer año de vida; es decir, a la asociación de rinitis y otitis crónicas, hipoacusia, hernias inguinales o umbilicales, facies tosca característica, visceromegalias y giba dorso lumbar, el retraso psicomotor.

### **FORMAS ATENUADAS (HURLER-SCHEIE Y SCHEIE)**

Las manifestaciones son más sutiles y tienden a obviarse o se interpretan de forma incorrecta. No existe una dismorfia facial llamativa, pero ésta puede ser sutil en el Hurler-Scheie y estar ausente en el Scheie. Debemos reconocer, pues, otros marcadores clínicos para sospechar la existencia de las formas atenuadas. Los síntomas de presentación más comunes en el síndrome de Hurler-Scheie fueron:

Rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas otorrinolaringológicos recurrentes (27%) y hernias umbilicales (27%). Estos mismos síntomas de presentación se observaron en 50%, 50%, 10% y 10% de los pacientes con síndrome de Scheie. En los pacientes con Hurler-Scheie el comienzo de los síntomas significativos es entre los 3 y los 8 años de edad, pero si se realizan

evaluaciones cuidadosas más tempranas podrían revelar visceromegalias moderadas, opacidad corneal y disostosis múltiple ligera.

En el síndrome de Scheie la mayoría de los síntomas asociados a MPS I aparecen antes de los 12 años, siendo los más precoces las hernias y las contracturas articulares no inflamatorias (En la serie de Cimaz et al <sup>6</sup> de 13 pacientes con síndrome de Scheie, todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década, si bien hubo un retraso en el diagnóstico de entre 4 y 54 años. El síntoma más frecuente fue rigidez y/o contractura en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron: síndrome del túnel carpiano, dedos en gatillo, cifosis, genu valgo y disostosis múltiple. Otras alteraciones extra esqueléticas frecuentes fueron: valvulopatía, opacidad corneal, obstrucción de vías respiratorias superiores, otitis e hipoacusia. Se sugiere descartar mucopolisacaridosis tipo I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros hallazgos de enfermedad. En casos muy sospechosos, debería determinarse actividad enzimática, pues los glucosaminoglicanos pueden ser normales en algunos. <sup>7,8,9,10</sup>

## **DIAGNÓSTICO.**

- 1.- Datos clínicos de sospecha <sup>11</sup>
- 2.- Determinación enzimática de alfa-L-iduronidasa en linfocitos o fibroblastos.
- 3.- Determinación de glucosaminoglicanos.
- 4.- Estudio Molecular.

## **TRATAMIENTO.**

Las opciones actuales para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I incluyen el tratamiento de remplazo enzimático (TRE), el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y el manejo de los síntomas específicos del paciente. <sup>12</sup> En la mucopolisacaridosis tipo I se van a presentar una gran variedad de complicaciones sistémicas de acuerdo a la presentaciones clínicas fenotípicas y genotipo de estos pacientes. <sup>13</sup> El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado en cada uno de los fenotipos va a determinar una respuesta más eficaz y como extensión un mejor control de la enfermedad. <sup>14</sup> Coadyuvante con el tratamiento etiológico enzimático y/o según los casos trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), éstos pacientes precisaran de un tratamiento sintomático de las complicaciones somáticas que presenten en dependencia de su fenotipo clínico. <sup>15,16</sup> La terapia de reemplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas consiguen cambios importantes en la historia natural de la enfermedad pero no la curación. Por otro lado, también se están abriendo nuevas líneas de investigación. <sup>12,13,17,18</sup>

## **INDICACIONES PARA TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT) EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I.**

Cuando se realiza un diagnóstico de mucopolisacardiosis tipo I (MPS I) es preciso definir el fenotipo del paciente lo antes posible para determinar la estrategia terapéutica ya que los pacientes mucopolisacardiosis tipo I-Hurler, precisan tratamiento con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes de los dos años y medio de edad. La edad previamente establecida limitante de 2 años para el trasplante de células madre hematopoyéticas, no puede ser utilizada como criterio estricto, siendo los 2 años y medio más justificable, debido a la gran variabilidad de expresión fenotípica que existe en mucopolisacardiosis tipo I-Hurler. El pronóstico a largo plazo con el tratamiento de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con mucopolisacardiosis tipo I-Hurler será menos favorable cuanto más tiempo se demore el tratamiento y si existe previamente afectación neurológica. Definir la severidad de la enfermedad es difícil. El nivel de actividad enzimática en las líneas celulares de los pacientes es demasiado bajo para poder ser utilizado, en la clasificación fenotípica y por lo tanto tampoco para ser utilizado como guía terapéutica o pronóstica. La correlación entre genotipo y fenotipo también es limitada en algunos casos dada la rareza y gran número de mutaciones que pueden presentarse en esta patología. Con este propósito se realizó un consenso entre expertos (Consensus Europeo) para determinar el fenotipo pero sin que se pudiera finalmente establecer una escala numérica en los síntomas. No obstante, se concluyó que la presencia de 6 ítems de la enfermedad como los síntomas más importantes a la hora de determinar el fenotipo clínico son: la edad de presentación de los signos y síntomas, el retraso madurativo, la rigidez articular/artropatía/contracturas, cifosis, cardiomiopatía y frente amplia prominente.

La decisión en la selección del fenotipo clínico del paciente debe de ser evaluado por un equipo multidisciplinario. Este equipo debe de incluir un médico especialista en enfermedades metabólicas, un genetista molecular especialista en mucopolisacardiosis, hematólogo especializado en trasplantes de médula ósea y un neuropsicólogo, todos ellos expertos en mucopolisacardiosis tipo I.  
17,18

### **TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO: LARONIDASA**

Laronidasa es la forma recombinante de la enzima humana  $\alpha$ -L-iduronidasa, aprobada para el tratamiento de mucopolisacardiosis tipo I y disponible en Estados Unidos y Europa desde 2003. En México el uso de terapia de reemplazo enzimático (TRE) está disponible desde el año 2006.<sup>19</sup>

Es una variante polimorfa de la enzima humana producida con tecnología DNA recombinante, en las líneas de células del ovario de hámster chino. El mecanismo de acción de la enzima se basa en la habilidad de esta proteína recombinante de ser absorbida por las células y transportada al compartimento lisosomal. La enzima no atraviesa la barrera hematoencefálica. La vida media de la proteína es de aproximadamente 5 días. Ha sido utilizada en todos los fenotipos y rangos de edad demostrándose sus beneficios clínicos con mejoría en la calidad de vida, capacidad vital pulmonar, crecimiento, rango de movilidad de las articulaciones, deambulación (test de 6 min. de caminata), estabilización de opacidad corneal en algunos casos, disminución del tamaño del bazo e hígado, mejoría o estabilización de la apnea obstructiva del sueño, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y disminución de los glucosaminoglicanos (GAGs) urinarios.<sup>20,21</sup>

Se ha determinado que a las 52 semanas de tratamiento hay mejoría y disminución de: excreción de glucosaminoglicanos urinarios, visceromegalias, disminución del índice de apneas/hipoapneas obstructivas del sueño, mejoría en talla y el peso si se utiliza antes de la pubertad.<sup>22</sup>

El tratamiento precoz antes de las manifestaciones clínicas significativas puede mejorar el pronóstico. El riesgo/beneficio del uso de la enzima es favorable para todos los fenotipos de mucopolisacaridosis tipo I. Las reacciones asociadas con la infusión pueden ocurrir hasta en un 53% de los pacientes y la mayoría en los primeros 6 meses del tratamiento. Los anticuerpos contra la enzima IgG se desarrollan en la mayoría de los pacientes (93%) sin que exista una correlación entre el título de anticuerpos y las reacciones adversas a la infusión. Los pacientes que presentan anticuerpos contra la alfa L-iduronidasa (IDUA) en los primeros meses del tratamiento desarrollaron posteriormente un fenómeno de tolerancia con descenso de anticuerpos IgG después de 2 años de tratamiento.

## **PROTOCOLO DE INFUSIÓN TRATAMIENTO DE LARONIDASA**

Presentación y dosificación: La Laronidasa se presenta en viales estériles de uso único que contienen 5cc en una solución de 2,9 mg de Laronidasa. Se administra una dosis de 0,58 mg/kg diluido en 100 cc (peso menor de 20 Kg) o 250 cc (mayor de 20 kg) de suero salino 0,9 %. Se recomienda el uso de antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de la infusión. Ritmo de infusión creciente hasta la infusión total se administra en 4-6 horas. Se recomienda ingreso hospitalario para administrar las primeras 4-6 dosis. Las dosis subsiguientes se administraran por ambulatorio.

Precauciones específicas: Si el paciente pertenece al fenotipo mucopolisacaridosis tipo I-Hurler o si la detección de enzima ha sido nula, deben tomarse las siguientes precauciones específicas, dada la posibilidad de generación más elevada de anticuerpos  $\alpha$ -L-iduronidasa (IDUA), con un máximo en las primeras 4-6 dosis de infusión (riesgo aumentado de reacción anafiláctica): Iniciar la perfusión a 2  $\mu$ /kg/h e ir aumentando gradualmente cada 15 minutos hasta un máximo de 43  $\mu$ /kg/h. y aumentar también el tiempo total de infusión hasta 6 horas en las 4-6 primeras dosis de infusión.

Se recomienda vigilancia del paciente de al menos 1 hora después de la infusión, en las primeras 4-6 dosis.

## COMORBILIDADES.

**NEUROLÓGICAS:** Alteraciones de la mielinización, ventriculomegalia significativa, crisis convulsivas donde en el EEG demuestran la actividad de onda lenta irregular y descargas típicas epileptiformes. Alteración del sueño, hidrocefalia comunicante.<sup>23</sup>

**OFTALMOLÓGICAS:** Opacidad corneal, glaucoma, neuropatía óptica y degeneración de la retina, compresión del nervio óptico.<sup>23</sup>

**CARDIACAS:** Resultan del trastorno subyacente o como una complicación de la enfermedad pulmonar grave y la hipoxemia crónica asociada, valvulopatía por engrosamiento progresivo de las válvulas mitral y aórtica que ocasiona insuficiencia cardíaca. Enfermedad vascular, las células de almacenamiento se acumulan en las paredes de vasos sanguíneos arteriales, incluyendo las arterias coronarias, lo que conduce a un flujo alterado. Cardiomiopatía, enfermedad valvular, enfermedad vascular e hipertensión pulmonar.<sup>23</sup>

**NEUMOLÓGICAS:** Apnea central, obstrucción de las vías respiratorias, apnea del sueño e infecciones pulmonares frecuentes o crónica, otitis media.<sup>24</sup>

**OTORRINOLARINGOLÓGICAS:** obstrucción de las trompas de Eustaquio y los huesos del seno contribuyen a la persistencia de las infecciones recurrentes como otitis media de repetición. Hipoacusia mixta.<sup>25</sup>

**REUMATOLÓGICAS:** Interfieren con el crecimiento, talla baja, causan dismorfismo, dificultan la movilidad y causan dolor, entre ellas la disostosis múltiple, craneosinostosis, subluxación vertebral, xifoescoliosis se puede localizar en cualquier nivel de la columna vertebral, espondilolistesis, genu valgum, enfermedad degenerativa de cadera. Rigidez articular generada por cambios inflamatorios, ingurgitación de la sinovial y otros tejidos conectivos de la articulación, y anomalías del cartílago y el hueso epifisario. El dolor y la disminución del movimiento pueden conducir al desarrollo de contracturas. Esta

progresión puede acelerarse en algunos pacientes por la mala función neurológica. Laxitud ligamentosa, aunque el almacenamiento lisosomal hace que algunas articulaciones sean rígidas, la acumulación de mucopolisacáridos en los ligamentos puede conducir a la laxitud de otras articulaciones, lo que contribuye a la inestabilidad atlantoaxial y al desarrollo de la xifoesciosis. Síndrome de túnel carpiano. La terapia física puede mejorar la flexibilidad de las articulaciones y ayudar a mantener la función. Sin embargo, no puede evitar el declive inexorable de la movilidad articular.<sup>26</sup>

**GASTROENTEROLÓGICAS:** Diarrea recurrente o crónica, debido al almacenamiento MPS en las neuronas del plexo mientérico, lo que conduce a la motilidad anormal. Hepatomegalia y en menor medida, esplenomegalia. La función hepática suele estar conservada. Presentan distensión abdominal por la organomegalia.<sup>27</sup>

**NEUROPSICOLÓGICAS:** Retardo en el desarrollo, comienza durante el primer año de vida, los niños afectados comienzan a caminar y pronuncian oraciones cortas antes de alcanzar una meseta de desarrollo, luego disminuyen lentamente de manera que el cociente de inteligencia promedio (IQ) es 50 por la edad de tres a cuatro años. Comportamiento anormal: el retraso del desarrollo típicamente se observa a los dos a seis años de edad y se acompaña de un comportamiento hiperactivo y agresivo. El Inventario de Desarrollo Battelle se podría utilizar como instrumento de ayuda diagnóstica en menores de 4 años, el cual nos proporciona información sobre diversas áreas del desarrollo del niño, Se utiliza en el ámbito clínico, en la evaluación en edades tempranas y en el área de la educación especial, recoge información de personas relevantes en la vida del niño. Está compuesto por 341 ítems divididos en las siguientes áreas: Personal/Social, Adaptativa, Motora (Motricidad Gruesa y Motricidad Fina), Comunicación (Receptiva y Expresiva), Cognitiva. Para niños mayores de 4 años se utiliza el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin para evaluar la capacidad de abstracción, la formación de conceptos y el cambio de estrategias cognitivas como respuesta a los cambios que se producen en las contingencias ambientales.<sup>28</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPSI) es una enfermedad de depósito lisosomal con afección multisistémica es progresiva e incapacitante. El Centro de Referencia Nacional de Enfermedades de depósito Lisosomales del Hospital General “Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza, En 10 años a diagnosticado y continua el seguimiento de los pacientes de MPS I. Encontrando ciertas comorbilidades que disminuyen su calidad de vida. Debido que es un Centro de Referencia Nacional desconocemos las comorbilidades de este padecimiento, este trabajo contribuiría a determinar estas comorbilidades y sería de utilidad para los médicos pediatras que tratan este tipo de pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la es la experiencia en 10 años de mucopolisacaridosis tipo I en el Centro de Referencia Nacional de enfermedades de depósito lisosomales en una Unidad Médica de Alta Especialidad “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza”?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad de depósito lisosomal que ocasiona la acumulación progresiva de glucosaminoglucanos en distintos órganos causando daño sistémico y es progresiva, ocasionando comorbilidades y disminuyendo la calidad de vida.

## **OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la frecuencia de la morbimortalidad en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en una unidad médica de alta especialidad.

### **OBJETIVO ESPECIFICOS**

Identificar la edad del diagnóstico de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I

- Identificar la frecuencia de enfermedades neurológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades neumológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades oftalmológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades otorrinolaringológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades reumatológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades gastroenterológicas
- Identificar la frecuencia de enfermedades neuropsicológicas

**HIPÓTESIS:**

No requiere, por tratarse de un estudio descriptivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Tipo de estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

Lugar:

Población y muestra

Población: pacientes de ambos géneros, de edades de 0 hasta 16 años de edad, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I que acudan al Centro de Referencia Nacional de Enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS. De enero 2007 a enero 2017.

Tamaño de la muestra: No requiere dado que se trata de un estudio observacional, y se incluirán todos expedientes que cumplieron con los criterios de selección.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- A. Pacientes pediátricos de 0 a 16 años.
- B. Género masculino y femenino.
- C. Con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo I.

Criterios de no inclusión:

Criterios de exclusión

Expediente Clínico incompleto

Métodos

1. Se realizará un estudio retrospectivo, transversal, y descriptivo que acuden al Centro Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal del Hospital General "Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo I.
2. Se realizará la búsqueda de los expedientes.
3. Se llenará la hoja de captura de datos (Anexo 1)
4. Se analizarán los datos
5. Se presentará en gráfica los resultados.
6. Se harán conclusiones pertinentes de la investigación.

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cualitativa nominal	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. <sup>29</sup>	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente.
Género	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. <sup>29</sup>	El señalado en número de seguridad social como F o M; sino obtenido de historia clínica.
Mucopolisacaridosis	Cualitativa	Trastorno genético con deficiencia enzimática en el metabolismo de los mucopolisacaridos. <sup>22</sup>	Registro en el expediente clínico.

<p>Muco- Polisacari- Dosis Tipo I</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>	<p>La Mucopolisacaridosis tipo I MPS I es una enfermedad del grupo de errores innatos del metabolismo de carácter autosómica recesivo. Se presenta con depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima alfa-L- iduronidasa, lo que conduce a la acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglucanos: dermatán y heparán sulfato en una amplia variedad de órganos, que conlleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal, con presentación clínica variable.<sup>22</sup></p>	<p>Registro en el expediente clínico.</p>
<p>Neurológicas</p>	<p>Cualitativa Nominal dicotómica</p>	<p>Condición orgánica que se origina por la acumulación de glucosaminoglicanos causando:</p>	<p>Registro en el expediente clínico.</p>

		Alteraciones de la mielinización, ventriculomegalia, crisis convulsivas. Alteración del sueño, Hidrocefalia comunicante, compresión del cordón cervical, síndrome del túnel carpiano. <sup>23</sup>	
Cardiacas	Cualitativa Nominal dicotómica	Condición orgánica secundaria a la acumulación de glucosaminoglicanos en las fibras miocárdicas ocasionando: Cardiomiopatía, fibroelastosis endocárdica, enfermedad valvular, enfermedad vascular e hipertensión pulmonar. <sup>23</sup>	Registro en el expediente clínico.
Neumológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Complicaciones secundarias a la acumulación de glicosaminoglicanos en el epitelio de la vía aérea superior e inferior dando como sintomatología	Registro en el expediente clínico.

		principal: Apnea central, obstrucción de las vías respiratorias, apnea del sueño e infecciones sinopulmonares frecuentes o crónicas. <sup>24</sup>	
Oftalmológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Daño causado como consecuencia de la acumulación de heteropolisacáridos en el epitelio corneal generando manifestaciones clínicas como: Opacidad corneal, glaucoma, neuropatía óptica y degeneración de la retina, disminución de la agudeza visual, compresión del nervio óptico. <sup>23</sup>	Registro en el expediente clínico.
Otorrinolaringológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Daño generado por la acumulación de glucosaminoglicanos en estructuras como las trompas de Eustaquio causando obstrucción y daño en huesos de senos	Registro en el expediente clínico.

		paranasales, otitis media de repetición e hipoacusia mixta. <sup>25</sup>	
Reumatológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Manifestaciones dadas por el acúmulo de los glicosaminoglicanos en el tejido conectivo y óseo por lo que generan manifestaciones clínicas osteoarticulares como: Disostosis múltiple, craneosinostosis, subluxación vertebral, xifoescoliosis dorsolumbar, espondilolistesis, genu valgum, enfermedad degenerativa de cadera, rigidez articular, contracturas, mano en garra. <sup>26</sup>	Registro en el expediente clínico.
Neuropsicológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Retardo en el desarrollo, alteraciones del sueño. Comportamiento hiperactivo y agresivo. <sup>28</sup>	Registro en el expediente clínico.

Gastroenterológicas	Cualitativa Nominal dicotómica	Daño generado debido al almacenamiento MPS en las neuronas del plexo mientérico dando sintomatología como: Diarrea recurrente o crónica. Distención abdominal secundaria a la organomegalia entre ellas: Hepatomegalia y esplenomegalia. <sup>27</sup>	Registro en el expediente clínico.
---------------------	--------------------------------------	--	------------------------------------

#### **RECURSOS:**

**RECURSOS HUMANOS:** El proyecto de investigación se realizó con los recursos humanos del Hospital General Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Dado que se cuenta con pediatras capacitados (Investigador principal) y personal competente, así como residentes de la especialidad de Pediatría Médica, (investigador asociado).

**RECURSOS ECONOMICOS:** La presente investigación se realizó con los propios recursos económicos del Hospital, ya que no requiere de financiamiento y apoyo de otras instituciones.

**RECURSOS MATERIALES:** En nuestro Hospital se cuenta con un archivo clínico que proporcionó los expedientes de los pacientes incluidos en el presente estudio de investigación donde se incluyeron a los pacientes pediátricos de 0 años a 15 años 11 meses años en el periodo comprendido entre enero de 2007 a enero de 2017.

**FACTIBILIDAD:** el estudio fue factible por que se cuenta con la información de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de acidemia metilmalónica mismos que fueron vistos por el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE CMN La Raza.

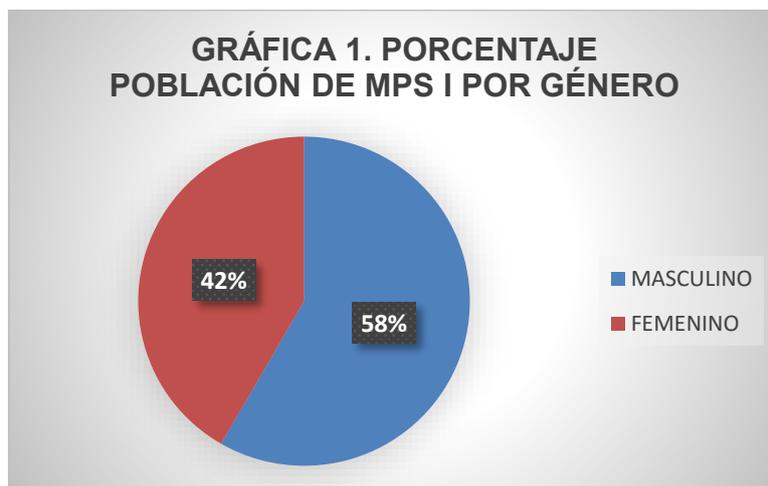
## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente protocolo se someterá a su aprobación y análisis por el comité local de Investigación en salud, de esta sede hospitalaria.

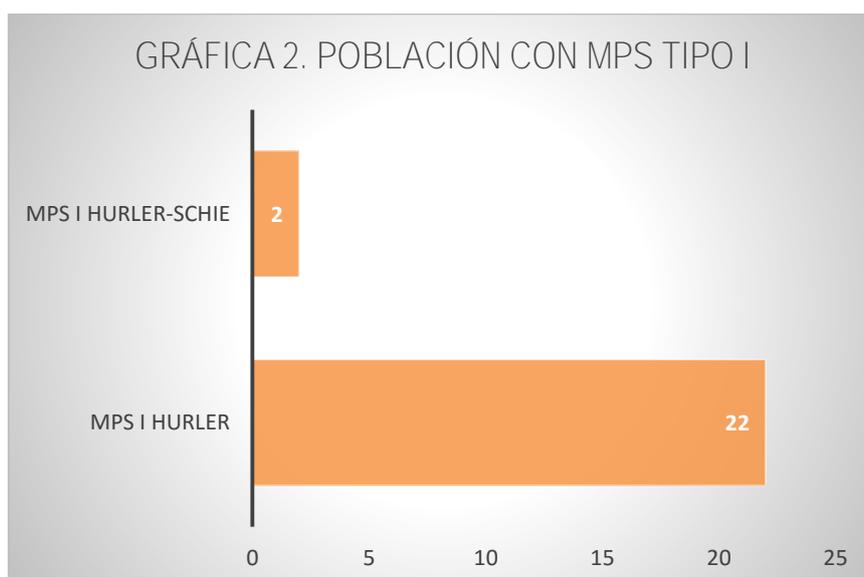
Todos los procedimientos se realizarán en apego a las normas del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, del Título Segundo con aspectos éticos de investigación en seres humanos, así como los estatutos internos del comité de ética del Hospital, apoyados en las recomendaciones de las guías propuestas en la Declaración de Helsinki, donde se involucren seres humanos en la investigación biomédica

## ANÁLISIS DE RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I (MPS 1), en terapia de reemplazo enzimático, de enero 2007 a enero 2017 se encontraron 24 pacientes de los cuales 10 son del género femenino (42%) y 14 corresponden al género masculino 58%. (Gráfica 1)

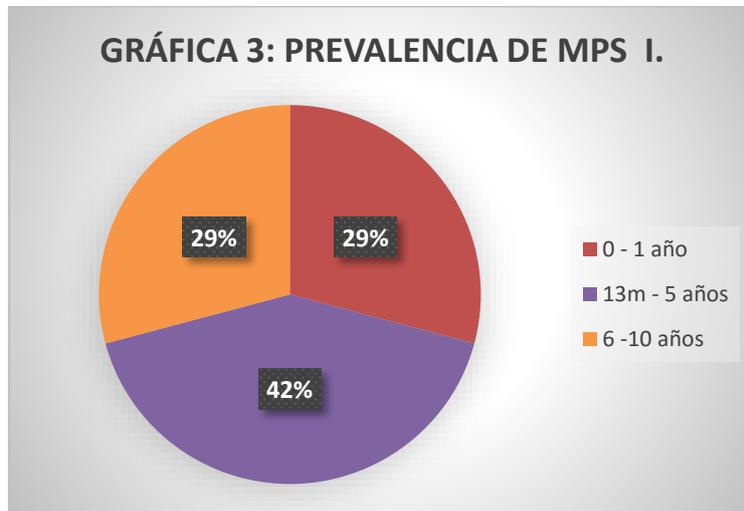


Se detectaron 22 pacientes con MPS I Hurler (n=22, 91.6%) y Hurler-Scheie (n=2, 8.3%). (Gráfica 2)

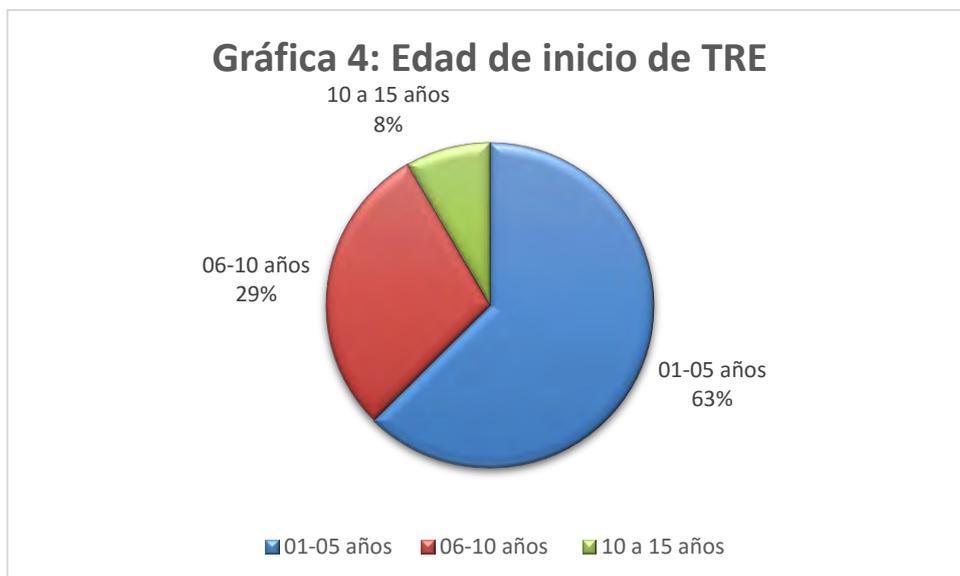


La edad de prevalencia fue de 0 a 1 año (n=7, 29%), de 13 meses a 5 años (n=10, 42%), de 6 a 10 años (n=7, 29%), con una edad promedio de 8 años.

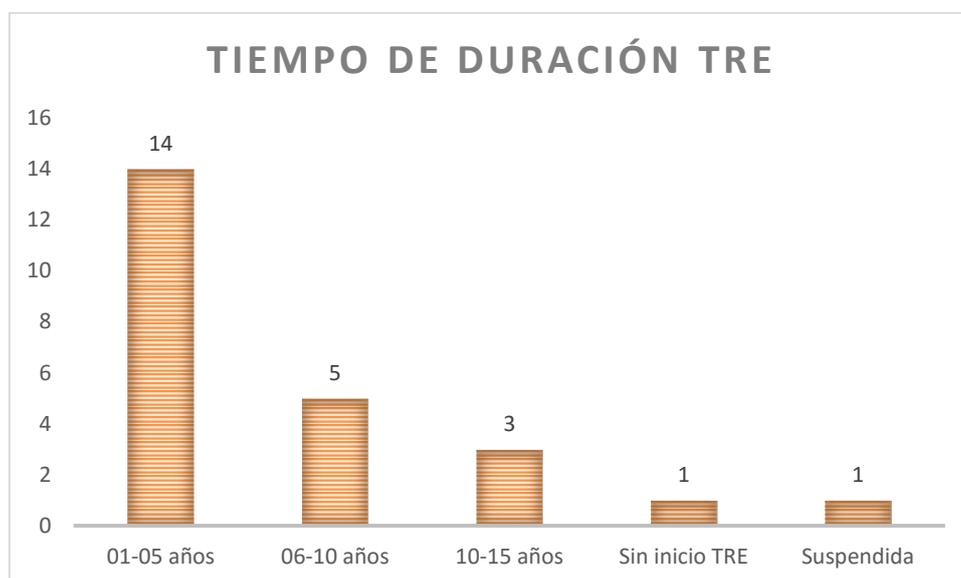
(Gráfica 3)



La edad más frecuente al iniciar TRE es de 0 a 5 años (n=15, 63%), de 6 a 10 años (n=7, 29%), de 10 a 15 años (n=2, 8%). (Gráfica 4).



De acuerdo al tiempo de duración de TRE, de 0 a 5 años (n=14, 58.3%), de 6 a 10 años (n=5, 20.8%), de 10 a 15 años (n=3, 12.5%), sin inicio de TRE (n=1, 4.1%), suspendida (n=1, 4.1%).



### COMORBILIDADES.

Este estudio muestra que el 100% (n=24) de los pacientes con MPS I la presentan, las complicaciones neurológicas (n=24, 100%), la más frecuente fue polineuropatía motora/sensitiva (n=17, 70%), daño neurológico moderado (n=16, 66.6%), macrocefalia (n=9, 37.5%), daño neurológico leve (n=7, 29.1%), síndrome de túnel del carpo (n=2, 8.3%), hidrocefalia (n=2, 8.3%), microcefalia (n=2, 8.3%), crisis convulsivas (n=2, 8.3%) y daño neurológico severo (n=1, 4.1%) ( tabla 1)

TABLA 1. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS EN PACIENTE CON MPS I		
Complicación	Número de pacientes afectados	Porcentaje
Polineuropatía motora/ sensitiva	17	70%
Daño neurológico moderado	16	66.6%
Macrocefalia	9	37.5%
Daño neurológico leve	7	29.1%
Síndrome de túnel del carpo	2	8.3%
Hidrocefalia	2	8.3%
Microcefalia	2	8.3%

<b>Crisis convulsivas</b>	2	8.3%
<b>Daño neurológico severo</b>	1	4.1%

De los 24 pacientes se observaron 22 con afección cardiológica (n=22, 91.6%), Insuficiencia mitral (n=18, 81.8%), insuficiencia tricuspídea (n=10, 45.4%), hipertrofia ventricular izquierda (n=5, 22.7%), insuficiencia aórtica (n=4, 18.1%), Hipertensión pulmonar (n=4, 18.1%), miocardiopatía hipertrófica (n=2, 9.0%) y cardiomiopatía dilatada (n=1, 4.5%). (Ver tabla 2)

<b>TABLA 2. COMPLICACIONES CARDIOLÓGICAS EN PACIENTE CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Insuficiencia mitral</b>	18	81.8%
<b>Insuficiencia tricuspídea</b>	10	45.4%
<b>Hipertrofia ventricular izquierda</b>	5	22.7%
<b>Insuficiencia aórtica</b>	4	18.1%
<b>Hipertensión pulmonar</b>	4	18.1%
<b>Miocardiopatía hipertrófica</b>	2	9.0%
<b>Cardiomiopatía dilatada</b>	1	4.5%

Se encontraron 19 pacientes con complicaciones neumológicas (n=19, 79.1%), síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (n=17, 89.4%), enfermedad pulmonar intersticial (n=10, 52.6%) y neumopatía obstructiva o restrictiva (n=2, 10.5%). ( tabla 3).

<b>TABLA 3. COMPLICACIONES NEUMOLÓGICAS EN PACIENTE CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>SAHOS</b>	17	89.4%
<b>Enfermedad pulmonar intersticial</b>	10	52.6%
<b>Neumopatía obstructiva o restrictiva</b>	2	10.5%

Complicaciones oftalmológicas (n=24, 100%), opacidad corneal (n=21, 87.5%), disminución de la agudeza visual (n=12, 50%), presión intraocular aumentada en el (n=4, 20.8%, errores de refracción como hipermetropía (n=2, 8.3%), miopía (n=1, 4.1%), astigmatismo (n=1, 4.1%) y distrofia corneal (n=1, 4.1%).( tabla 4).

<b>TABLA 4. COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS EN PACIENTES CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Opacidad corneal</b>	21	87.5%
<b>Disminución de la agudeza visual</b>	12	50.0%
<b>Presión intraocular aumentada</b>	4	20.8%
<b>Errores de refracción:</b>		
<b>Hipermetropía</b>	2	8.3%
<b>Miopía</b>	1	4.1%
<b>Astigmatismo</b>	1	4.1%
<b>Distrofia corneal</b>	1	4.1%

Complicaciones otorrinolaringológicas (n=23, 95.8%), otitis media serosa (n=14, 60.8%), hipoacusia media bilateral severa (n=12, 50%), obstrucción de la vía aérea superior (n=7, 30.4%), disfunción tubaria (n=6, 25%), hipoacusia media bilateral moderada (n=6, 25%), infección de vías aéreas superiores (n=4, 17.3%) y otoesclerosis (n=2, 8.6%). (Tabla 5)

<b>TABLA 5. COMPLICACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EN PACIENTES CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Otitis media serosa</b>	14	60.8%
<b>Hipoacusia media bilateral severa</b>	12	50.0%
<b>Obstrucción de la vía aérea superior</b>	7	30.4%
<b>Disfunción tubaria</b>	6	25.0%
<b>Hipoacusia media bilateral moderada</b>	6	25.0%
<b>Infección de vías aéreas superiores</b>	4	17.3%
<b>Otoesclerosis</b>	2	8.6%

Complicaciones reumatológicas se observaron en 22 pacientes (n=22, 91.6%), mano en garra (n=17, 77.2%), deformidad articular que limita la función (n=15, 68.1%), xifoesciosis (n=12, 54.5%), deformidad articular que impida realizar sus actividades diarias (n=10, 45.4%), hiperlordosis (n=9, 40.9%), geno valgo (n=8, 36.3%), giba torácica (n=7, 31.8%), halux valgo (n=4, 18.1%), pie equino (n=2, 9%) y pie cavo (n=2, 9%). (Tabla 6).

<b>TABLA 6. COMPLICACIONES REUMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Manos en garra</b>	17	77.2%
<b>Deformidad articular que limite la función</b>	15	68.1%
<b>Xifoescoliosis</b>	12	54.5%
<b>Deformidad articular que impida realizar sus actividades diarias</b>	10	45.4%
<b>Hiperlordosis</b>	9	40.9%
<b>Geno valgo</b>	8	36.3%
<b>Giba torácica</b>	7	31.8%
<b>Halux valgo</b>	4	18.1%
<b>Luxación de cadera</b>	4	18.1%
<b>Pie equino</b>	2	9.0%
<b>Pie cavo</b>	2	9.0%

Complicaciones neuropsicológicas (n=13, 54.16%), con discapacidad intelectual leve (n=8, 61.5%), discapacidad intelectual moderada (n=2, 15.3%), trastorno de conducta no especificado (n=2, 15.3%) y discapacidad intelectual severa (n=1, 7.6%). (Tabla 7)

<b>TABLA 7. COMPLICACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN PACIENTES CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Discapacidad intelectual leve</b>	8	61.5%
<b>Discapacidad intelectual moderada</b>	2	15.3%
<b>Trastorno de conducta no especificado</b>	2	15.3%
<b>Discapacidad intelectual severa</b>	1	7.6%

Complicaciones gastrointestinales en 13 pacientes (n=13, 54.1%), hepatomegalia (n=11, 84.6%), esplenomegalia (n=7, 53.8), hernia umbilical (n=5, 38.4%), hernia inguinal (n=1, 7.6%) y diarrea (n=1, 7.6%). (Tabla 8).

<b>TABLA 8. COMPLICACIONES GASTROENTEROLÓGICAS EN PACIENTES CON MPS I</b>		
<b>COMPLICACIÓN</b>	<b>Número de pacientes afectados</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Hepatomegalia</b>	11	84.6%
<b>Esplenomegalia</b>	7	53.8%
<b>Hernia umbilical</b>	5	38.4%
<b>Hernia inguinal</b>	1	7.6%
<b>Diarrea</b>	1	7.6%

## **Discusión.**

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad de depósito lisosomal, en esta revisión de expedientes clínicos se encontraron 24 pacientes con MPS I de los cuales 10 del género femenino (42%) y 14 corresponden al género masculino (58%). La edad de prevalencia fue de 0 a 1 año (n=7, 29%), de 13 meses a 5 años (n=10, 42%), de 6 a 10 años (n=7, 29%), con una edad promedio de 8 años. Edad de inicio TRE fue de 0 a 5 años (n=15, 63%), 6 a 10 años (n=7, 29%), 10 a 15 años (n=2, 8%). En cuanto a las complicaciones el 100% de los pacientes tienen afecciones neurológicas y oftalmológicas, semejante al estudio realizado por (Aguirre, 2014). Las neurológicas de mayor incidencia fueron polineuropatía motora y sensitiva, daño neurológico moderado. En las complicaciones oftalmológicas más destacadas son opacidad corneal y disminución de la agudeza visual similar a lo reportado por Aguirre, 2014. En el 95.8% de los pacientes presentaron hipoacusia media bilateral severa y otitis media serosa como lo describe en su estudio (Saturnino, 2011). En el 91.6% de complicaciones cardíacas fueron insuficiencia mitral e insuficiencia tricuspídea, parecido al estudio de (Walker, 2013). Las reumatológicas rigidez articular y disostosis múltiple como en el reporte de (Minke, 2011). Las neumológicas SAHOS, enfermedad pulmonar intersticial y neumopatía obstructiva o restrictiva similar a (Kenneth, 2013). En menor frecuencia encontramos en 54.1% complicaciones gastrointestinales como hepato-esplenomegalia y por último las complicaciones neuropsicológicas entre ellas discapacidad intelectual de leve, moderada y severa, así como trastornos de conducta semejante al estudio (Wynn, 2016).

Por lo anterior descrito es importante que el diagnóstico de MPS I se realice antes del año de edad y se inicie terapia de reemplazo enzimático, valorar trasplante de M.O. Y así se evitaría complicaciones graves a diferentes órganos, mejorando la calidad de vida del paciente.

## **CONCLUSIONES.**

De acuerdo a la revisión de 24 expedientes de pacientes con MPSI, se puede concluir, la afectación a diferentes sistemas es de manera progresiva, la terapia de reemplazo enzimático no mejora la función de los sistemas nervioso, osteomiarticular, visual y auditivo.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Alvear C, Barbosa M, Grijalva. Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacaridosis en Cartagena de indias, Colombia, revista de ciencias biomédicas. 2013 4(1): 152-158.
- 2.- Campos D, Monaga M: Mucopolisacaridosis tipo I: conocimiento actual sobre los mecanismos fisiopatológicos. *Metab. Dis. cerebro.* 2012, 27: 121-129.
3. - Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009 123:19–29.
- 4.- Muñoz-Rojas M, Bay L, Sánchez L, van Kuijck M, Ospina S, Cabello J, Martins A Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world *J Inher Metab Dis* 2011; 34:1029–1037.
- 5.- Neufeld E, J. Münzer Las mucopolisacaridosis. En: ScriverC, Beaudet A, Valle D, Sly W, eds. *El metabolismo y Bases moleculares de la enfermedad hereditaria.* 8th ed. Nueva York, Nueva York: McGraw-Hill; 2001; 3421-3452.
- 6.- Cimaz R, Vijay A, Hease C, Coppa G, Bruni S, Wraith T, et. al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: A serie of 13 patients with Schei syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2006; 24:196-202
7. - Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalencia de trastornos de almacenamiento lisosomal. *JAMA* 1999; 281:249-254
- 8.- Nelson J. Incidencia de las mucopolisacaridosis en el norte de Irlanda. *Hum Genetics* 1997; 101:355-358.
- 9.- Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalencia de enfermedades lisosomales y de almacenamiento en Portugal. *Eur. J Hum Genet.* 2004; 12:87-92.
10. - Poorthuis B, Wevers R, Kleijer W, et al. La frecuencia de las enfermedades de almacenamiento lisosomal en los Países Bajos. *Hum Genet.* 1999; 105:151-156
11. - Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Detección selectiva de 10.000 pacientes brasileños de alto riesgo para la detección de los errores innatos del metabolismo. *Eur. J. Pediatric.* 1997; 156:650-654
12. - Guigliani, R. mucopolysaccharidosisfrom understanding of treatment; a century of discoveries. *Genetics and molecular Biology* 2012; 35, 4(suple) 924-931.

13. - Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:421–427.
14. - Verhulst K, Artiles-Carloni L, Beck M, et al. Source document verification in the Mucopolysaccharidosis Type I Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21:749–752.
15. - Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr* 2009; 154:859–64.
16. - D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr* 2012; 171:911–919.
- 17.- Baldo G, Mayer FQ, Burin M, Carrillo Farga-J, U Mate, Giugliani R. Recombinantes que sobre expresan las células encapsuladas deficiencia de la enzima correcta alfa-L-iduronidasa humana en Mucopolisacaridosis tipo I Células Tejidos Órganos 2011; 195:323-329.
- 18.- Dickson PI, Hanson S, McEntee MF, Vite CH, Vogler CA, Mlikotic A, Chen AH, Ponder KP, Haskins ME, Tippin BL, Le SQ, Passage MB, Guerra C, Dierenfeld A, Jens J, Snella E, Kan SH, Ellinwood NM . Early versus late treatment of spinal cord compression with long-term intrathecal enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2010; 101:115–122.
- 19.- Sánchez- Sánchez LM, del Ángel-Cruz E, Dominguez-Sansores LA. Mucopolisacaridosis I. Manejo y vigilancia de tres casos. *Rev. Med. Int. Mex. Seguro Soc.* 2012; 50 (2): 197-201
- 20.-Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase) *J Pediatr.* 2004; 144:581–588.
- 21.- Sandoval AM, González M, Márquez Gutiérrez MA, Ortiz M, Rodríguez L. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica IMSS-338-10.CENETEC 2010
- 22.- Hopkin RJ, Grabowski GA. Fauci A, Kasper D, Braunwald E, Lysosomal storage diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2005: 2452-2456.

- 23.- Aguirre FJ, Aldámiz-Echeverría LA, Dalmur SJ, González GL, González MA, Pérez LJ, Ruiz GM, Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I. Acta pediátrica Española, 2014; 72 (Supl.): S1-S20.
- 24.- Kenneth IB, Simone CF, Gingliani R, Hardy AK, Sheng LK, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward AS, Rapaport MD, Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. J. Inherit Metabolic disease, 2013:201-210.
- 25.- Saturnino S, López L, González L, Domínguez J, Hipoacusia y problemas de la vía aérea en niños con mucopolisacaridosis. Acta otorrinolaringológica Española, El Servier Doyma, 2011: 411-417.
- 26.- Minke HR, Jaap JB, Anibh MD, Simon AJ, H van der Lee J, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara, Parini R, Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis tipe I: results of a European consensus procedure. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011:2-9.
- 27.- Wynn R MD, Path FR, Hahn S, Patterson MC, Mucopolysaccharidoses: Complications and management. UpToDate Jun 10, 2016.
- 28.- Sanz LY, Guijarro GT, Sánchez VV, Inventario de Desarrollo Battelle como instrumento de ayuda diagnóstica en el autismo. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiquiatría 2007, vol. XXVII, No. 100, pp. 303-317, ISSN 0211-5735.
- 29.- Diccionario de la real academia española, 23ª edición. Real Academia de la Lengua Española 2014. Disponible en: [dle.rae.es](http://dle.rae.es)

**CONSENTIMIENTO INFORMADO: EXPERIENCIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS  
TIPO I EN 10 AÑOS EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: EXPERIENCIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN 10 AÑOS EN UNA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

Patrocinador externo (si aplica): \_\_\_\_\_

Lugar y fecha: CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2017

Número de registro: \_\_\_\_\_

Justificación y objetivo del estudio: \_\_\_\_\_

Procedimientos: \_\_\_\_\_

Posibles riesgos y molestias: \_\_\_\_\_

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: \_\_\_\_\_

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: \_\_\_\_\_

Participación o retiro: \_\_\_\_\_

Privacidad y confidencialidad: \_\_\_\_\_

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica): \_\_\_\_\_

Beneficios al término del estudio: \_\_\_\_\_

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: \_\_\_\_\_

Colaboradores: \_\_\_\_\_

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](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
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**

## ANEXOS 1. Recolección de datos.

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Diagnóstico: \_\_\_\_\_

Fecha y tipo de diagnóstico \_\_\_\_\_

Fecha de inicio TRE: \_\_\_\_\_

VARIABLE	SI	NO	OBSERVACIONES.
1. Complicaciones neurológicas			
2. Complicaciones cardíacas			
3. Complicaciones neumológicas			
4. Complicaciones neumológicas			
5. Complicaciones oftalmológicas			
6. Complicaciones otorrinolaringológicas			
7. Complicaciones reumatológicas			
8. Complicaciones neuropsicológicas			
9. Complicaciones gastroenterológicas			

**ANEXO 2. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

**EXPERIENCIA EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN 10 AÑOS EN UNA UNIDAD DE ALTA ESPECIALIDAD**

Fecha	Marzo 17	Abril 17	Mayo 17	Junio 17	Julio 17	Agosto 17	Sept 17
Revisión de artículos médicos y fichas bibliográficas Elaboración de protocolo de investigación.	X	X	X				
Revisión de protocolo e ingreso al SIRELCIS				X			
Identificación y recolección de datos de expedientes clínicos					X		
Análisis estadístico de datos obtenidos.						X	
Resultados, conclusiones y discusión de la investigación.							X
Presentación de resultados en foros y congresos de investigación							X
Envío para Publicación de resultados en revista médica indexada							X

