



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**TIPOS DE DOLOR (AGUDO Y CRÓNICO) EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS I, II Y
VI EN LA UMAE, CMN LA RAZA**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. TANIA ALEJANDRA SUÁREZ GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
MÉDICO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA

CD MX. 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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA “LA RAZA”

M.C. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

MC. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

M.C. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

DRA. TANIA ALEJANDRA SUÁREZ GARCÍA
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO
GONZÁLEZ GARZA CMN LA RAZA

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

Investigador principal:

Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Medico No Familiar Adscrito al Servicio de Medicina interna pediátrica

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” UMAE CMN La Raza

Matricula: 8297029

E-mail: maaruu_29_13@yahoo.com.mx

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990 Delegación Azcapotzalco

Ciudad de México

Teléfono: 57245900 Extensión: 23489, 23490

Investigador asociado:

Dra. Tania Alejandra Suárez García

Médico Residente de Pediatría de Tercer año

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” UMAE CMN La Raza

Matricula: 97360083

E-mail: free_angel.1@hotmail.com

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990 Delegación Azcapotzalco

Ciudad de México

Teléfono: 57245900 Extensión: 23489, 23490

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Abreviaturas. | 1 |
| Resumen. | 2 |
| Marco Teórico. | 5 |
| Justificación/Planteamiento del problema. | 13 |
| Pregunta de Investigación. | 13 |
| Objetivos. | 13 |
| Hipótesis. | 14 |
| Material y métodos. | 14 |
| Variables de estudio. | 15 |
| Recursos, financiamiento y factibilidad. | 18 |
| Consideraciones éticas. | 18 |
| Difusión. | 19 |
| Resultados. | 20 |
| Discusión | 26 |
| Conclusiones | 27 |
| Bibliografía. | 28 |
| Anexos. | 30 |

ABREVIATURAS

DS: Dermatan sulfato

GAGs: Glucosaminoglicanos

MPS: Mucopolisacaridosis

PIO: Presión intraocular

PIC: Presión intracraneal

SNC: Sistema Nervioso Central

TCH: Células madre hematopoyéticas

UMAE: Unidad Médica Alta Especialidad

TRE: Terapia de reemplazo enzimático.

ASB: Arilsulfatasa B

RESUMEN

TIPOS DE DOLOR (AGUDO Y CRÓNICO) EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS I, II Y VI EN LA UMAE, CMN LA RAZA

Antecedentes

Las mucopolisacaridoses pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos, que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular y son parte importante de los procesos de regulación y comunicación celular.

MPS TIPO I

La causa de la MPS I es un déficit de α -L-iduronidasa que da lugar a una acumulación de sulfato de dermatano y de heparano; secundaria a la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, lo que conlleva a disfunción multiorgánica, progresiva, debilitante y fatal. Se debe a una mutación del gen localizado en el cromosoma 4p16.3. Existen 3 tipos de MPS I: la enfermedad de Hurler (forma grave), la enfermedad de Hurler/Scheie (forma moderada) y la enfermedad de Scheie (forma atenuada).

Su incidencia global es de 0.99-1.99 por cada 100,000 nacidos vivos y 20% de los casos de mucopolisacaridoses tipo I tienen la forma atenuada.

MPS TIPO II

El síndrome de Hunter o mucopolisacaridoses tipo II (OMIM 309900) presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X (*locus* Xq28) y se debe al déficit de la enzima iduronatosulfatasa, que participa en la degradación de dermatan sulfato y heparansulfato. A pesar de ser una enfermedad que, por su patrón de herencia, afecta a los varones, en los últimos años se han descrito casos en niñas debido a la inactivación del cromosoma X no mutado heredado del padre. La incidencia de la enfermedad se calcula en aproximadamente 1 por 132.000 recién nacidos vivos varones en estudios europeos por 68.000-320.000 recién nacidos vivos varones, según distintas series).

MPS TIPO VI

El déficit de arilsulfatasa β da lugar a la MPS VI (enfermedad de Maroteaux Lamy), en la que se acumula DS. Los pacientes no tienen retraso mental, pero presentan facies tosca, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal y disostosis múltiple. Los pacientes adolescentes o adultos pueden presentar una miocardiopatía grave o una enfermedad valvular. Pueden desarrollar estenosis del canal cervical. En las formas graves los pacientes mueren en la segunda o la tercera década de la vida.

TIPOS DE DOLOR

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como “experiencia emocional y sensorial desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial”.

La Asociación Americana de Pediatría establece que “los pediatras son responsables de eliminar o apaciguar el dolor y el sufrimiento en los niños cuando sea posible. Para lograr esto, los pediatras necesitan ampliar sus conocimientos, utilizar instrumentos y técnicas de evaluación adecuados, anticipar experiencias dolorosas e intervenir en consecuencia, utilizando un enfoque multimodal”.

Las manifestaciones clínicas de las enfermedades por acumulación lisosómica son muy variables, generalmente de carácter progresivo y multiorgánico de las que destacan disfunción neurológica progresiva y disostosis esquelética entre otras, por lo que condicionan dolor al paciente.

La importancia de distinguir que la diferencia fundamental entre el dolor agudo y crónico no reside en el aspecto temporal, esto es, en el trascurso del tiempo en sí, sino en la naturaleza de los fenómenos y los cambios a los que éste puede dar lugar. La nula funcionalidad del dolor crónico frente al carácter protector del dolor agudo, mientras éste puede favorecer supervivencia, el dolor crónico suele ser destructivo física psicológica y socialmente.

Realizar un diagnóstico identificando el tipo de dolor, principalmente en estos pacientes con mucopolisacaridosis que tienen afectación articular y ósea que les condiciona dolor a corto y largo plazo, es de utilidad para instituir un manejo precoz y apropiado para mejorar la calidad de vida y lograr resultados en salud y efectos costo-beneficiosos en la sociedad.

OBJETIVOS: Conocer los tipos de dolor en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI que son atendidos en la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE del Centro Médico la Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Observacional, Descriptivo, Retrospectivo y Transversal.

Población: Pacientes de ambos géneros, de edades de 0 meses hasta 16 años de edad con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I, II y VI de febrero 2013 a Febrero del 2018 que acusan a la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE del Centro Médico la Raza.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

No se requerirá de cálculo de muestra poblacional por el tipo de estudio del que se trata. Los datos serán recolectados en hoja con formato especial. Estos serán analizados mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

RECURSOS: Este trabajo no requiere financiamiento, se utilizarán recursos propios del servicio.

EXPERIENCIA DE GRUPO: La Dra. María Eugenia Vega Ramírez : médico adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica, cuenta con 13 años de experiencia en el manejo y tratamiento de los pacientes pediátricos con errores innatos del metabolismo, titular de la clínica de errores innatos de metabolismo. Además ha fungido como asesora de tesis de residentes de pediatría, ha participado en la realización de guías de práctica clínica de mucopolisacaridosis tipo I y VI, así como de, beta oxidación y galactosemia.

La Dra. Tania Alejandra Suárez García: médico residente de pediatría de tercer año.

TIEMPO A DESARROLLARSE: Febrero 2013 a Enero 2018.

MARCO TEÓRICO.

TIPOS DE DOLOR (AGUDO Y CRÓNICO) EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS I, II Y VI EN LA UMAE, CMN LA RAZA

Las mucopolisacaridoses pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los mucopolisacáridos o glucosaminoglucanos, que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular y son parte importante de los procesos de regulación y comunicación celular. Estas enfermedades pertenecen al subgrupo de las patologías monogénicas, que en algunos casos pueden darse también por rearrreglos cromosómicos.¹

En 1900 se hizo la descripción del primer caso de MPS por John Thompson, en Edimburgo. La primera publicación fue efectuada por Charles Hunter en 1917: describió dos pacientes con talla baja, facies tosca, hernia inguinal, rudeza respiratoria, sin opacidad corneal. En 1946, aclaró que esa descripción correspondía a una MPS ligada con el cromosoma X y fue llamada síndrome de Hunter.

En 1919, Gertrud Hurler publicó la historia clínica de pacientes con hallazgos similares a los de Hunter que adicionalmente tenían opacidad corneal y retraso en el neurodesarrollo. En 1952, Brante aisló el mucopolisacárido dermatán sulfato del hígado de dos pacientes con síndrome de Hurler, recibiendo estas enfermedades el nombre de MPS.

Dorman y Meyer descubrieron mucopolisacariduria y establecieron que correspondía a un defecto en el metabolismo de los glucosaminoglucanos.

Van Hoof y Hers en Bélgica, por medio de estudios de microscopía electrónica, encontraron anomalías lisosomales.

En la década del sesenta se identificaron los glucosaminoglucanos dermatán y heparán sulfato en la orina, en pacientes con síndromes de Hurler, Scheie y Hunter; heparán sulfato en el síndrome de Sanfilippo; queratán sulfato y condroitín sulfato en el síndrome de Morquio y dermatán sulfato en el síndrome de Marotiaux-Lamy.

En 1969, Mc Kusick y colaboradores propusieron la clasificación numérica basada en el tipo de glucosaminoglucano excretado en la orina y las características clínicas predominantes.

Posteriormente, esta clasificación ha sido modificada debido a la identificación de las enzimas deficientes en cada enfermedad.

En las últimas dos décadas la biología molecular ha hecho posible la identificación de las mutaciones específicas en los pacientes con MPS.

La clasificación actual comprende siete tipos de MPS: I, II, III, IV, VI, VII y IX⁽²⁾.

La MPS I o síndrome de Hurler (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), MPS II o síndrome de Hunter (variantes A y B), MPS III o síndrome de Sanfilippo (variantes A-D), MPS IV o síndrome de Morquio (variantes A y B), MPS VI o Marotiaux-Lamy, MPS VII o síndrome de Sly, MPS IX o síndrome de Natowicz 2, y las deficiencias

de múltiples sulfatasas. Los datos epidemiológicos para MPS se desconocen en nuestro país, pero en Europa y Australia se tienen algunos estimados, así por ejemplo en Europa la ocurrencia es de 1:10.000 a 1:25.000 nacidos vivos.¹

Los estudios previos sobre la incidencia de los diferentes tipos de mucopolisacaridosis han demostrado variaciones considerables en diversas poblaciones. La menor incidencia para todas las mucopolisacaridosis es la reportada por Malm, et al., en Suecia, con 1.75 casos por 100,000 nacimientos⁽³⁾, y la mayor, en los Países Bajos por Poorthuis, et al., con 4.5 casos por 100,000 nacimientos.⁴ Sin embargo, se considera que la prevalencia general está entre 3.4 y 4.5 por 100, 000 nacimientos.⁵

En Latinoamérica, Coelho, et al., encontraron la MPS I como la más frecuente en un análisis de pacientes con sospecha de errores innatos del metabolismo, la cual correspondió al 25 % de todas las mucopolisacaridosis y al 8,3 % de todos los casos de sospecha de errores innatos del metabolismo. En segundo lugar de frecuencia, encontraron a la MPS VI, correspondiente al 18 % del total de las mucopolisacaridosis y al 6 % de todos los casos de todos los casos de sospecha de errores innatos del metabolismo.⁶

En México se desconoce la incidencia. En la clínica de Enfermedades de depósito lisosomal del Centro médico La raza. Del 2013 al 2018 se han valorado 139 pacientes. De los cuales los tipos de mucopolisacaridosis (I,II Y VI) son un total de 62 pacientes.

Las manifestaciones más frecuentes de las MPS incluyen principalmente características faciales, opacificación de la córnea y / u otros problemas oculares, macroglossia, pérdida auditiva, enfermedad cardíaca, problemas respiratorios, hepatoesplenomegalia, hernia inguinal y umbilical, disostosis múltiple, limitación de la movilidad articular y daño cognitivo (en parte de los casos). Debido al compromiso de varios órganos y tejidos, los pacientes con MPS frecuentemente necesitan intervenciones quirúrgicas que pueden llevar a un alto índice de complicaciones.⁷

MPS TIPO I

La MPS I es una enfermedad crónica, progresiva y debilitante, en la cual hay deficiencia de -L-iduronidasa, lo cual produce una acumulación progresiva de dermatán sulfato y heparán sulfato en el organismo y su excreción excesiva en la orina. Con la acumulación y almacenamiento progresivos y continuos de estas sustancias se produce daño tisular y orgánico, lo cual da como resultado lo que conlleva a disfunción multiorgánica, progresiva, debilitante y fatal.^{8,9}

La incidencia estimada a nivel mundial de la MPS I es de alrededor de 1:100,000 a 1:280,000 nacimientos vivos y se hereda de forma autosómica recesiva, así que afecta a ambos sexos por igual. Se han identificado aproximadamente 100 mutaciones que causan la enfermedad.⁸

La MPS I se debe a una mutación del gen localizado en el cromosoma 4p16.3.¹⁰

Se definen tres manifestaciones clínicas que varían según la intensidad de los síntomas y su edad de aparición: Hurler (grave), Hurler-Scheie (moderada) y Scheie (leve).^{9,10}

Los pacientes con enfermedad de Hurler comienzan en la infancia, entre los 6

meses y 2 años de edad, con infecciones respiratorias de repetición, retraso mental, visceromegalia, cardiopatía, contracturas articulares, enfermedad ósea, hernias umbilicales e inguinales, opacidad corneal y la típica facies. Generalmente mueren antes de los 10 años. Los pacientes pueden presentar también alteraciones craneofaciales con agrandamiento de la silla turca, malformaciones dentarias e hidrocefalia.

La enfermedad de Hurler/Scheie se presenta entre los 2 y los 6 años de edad y tiene una gravedad moderada, a veces sin retraso mental. El paciente con enfermedad de Hurler/Scheie presenta los aspectos faciales típicos de las MPS, pero menos marcados que los pacientes con enfermedad de Hurler.

Generalmente tienen contracturas articulares, enfermedad ósea y visceromegalia. Los pacientes generalmente mueren durante la tercera década por enfermedad cardíaca (valvulopatía) o respiratoria.¹¹

La enfermedad de Scheie es la forma atenuada de la MPS I, y aunque comparte las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Hurler/Scheie, las manifestaciones comienzan habitualmente en la segunda década y los pacientes pueden vivir hasta la edad adulta. Son pacientes especialmente difíciles de diagnosticar, sin el aspecto típico de la MPS, y en ocasiones presentan únicamente manifestaciones musculoesqueléticas, contracturas articulares y síndrome del túnel carpiano. También pueden desarrollar displasia de cadera, valvulopatía cardíaca y opacidad corneal. Las manifestaciones reumatológicas de los pacientes con MPS I son la disostosis múltiple, el síndrome del túnel carpiano y las contracturas articulares.

La disostosis múltiple es común a todas las MPS y se caracteriza por la presencia de múltiples alteraciones en el esqueleto axial y periférico. En la columna los pacientes presentan alteración en el desarrollo de la porción anterosuperior de los cuerpos vertebrales con cifosis (típica giba). Los cuerpos vertebrales tienen un aspecto oval con disminución de la altura. Se observa también subluxación vertebral y cifoescoliosis. Es frecuente la coxa valga con dislocación de la cadera y displasia de la cabeza femoral. Se observa ensanchamiento de la parte anterior de la cortical y la porción medial de la clavícula. En los huesos tubulares largos se aprecia expansión diafisaria y metafisaria con retardo en la osificación epifisaria. En las manos se aprecia osteopenia, hipoplasia del carpo y deformidad de la porción anterior del cúbito y del radio, las falanges proximales y medias son anchas y están acortadas, y las falanges terminales y los huesos del carpo son hipoplásicos.

La infiltración de mucopolisacáridos en tendones, en ligamentos y en la cápsula articular ocasiona contracturas articulares simétricas en hombros, codos, manos, caderas y rodillas, con dolor articular y limitación funcional progresiva. Los pacientes desarrollan rigidez articular con contracturas articulares progresivas con dolor. Las contracturas en las manos, junto con las alteraciones propias de la disostosis múltiple, dan lugar a la típica mano en garra de estos pacientes.¹⁰

Como se mencionó, la acumulación de glicosaminoglicanos (heparán y dermatán sulfato) en las células es la consecuencia de la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-L-iduronidasa. El descubrimiento del sistema de reconocimiento por parte de los receptores celulares de enzimas con residuo de manosa-6-fosfato y la posibilidad de incorporación de dicha enzima a la célula con déficit, es el punto de

partida del tratamiento para las enfermedades lisosomales.¹²

Por el mencionado mecanismo, el trasplante de células precursoras hematopoyéticas y el uso de enzima recombinante producida por ingeniería genética proveen a las células de adecuada cantidad de enzima para evitar o corregir la acumulación de glicosaminoglicanos.

El tratamiento iniciado antes de que se produzca la acumulación progresiva de glicosaminoglicanos podría evitar daños irreversibles en las células.¹³

MPS TIPO II

El síndrome de Hunter es determinada por una mutación en el cromosoma X en la región Xq25-q27, que afecta la función normal de la enzima Iduronato sulfatasa, esencial para el fragmentación de dos mucopolisacáridos, dermatansulfato y heratansulfato que provoca la acumulación citoplasmática de mucopolisacáridos.

Se transmite por herencia autosómica recesiva ligada al sexo y se observa en varones.¹⁴

Se estima que el síndrome de hunter (MPS II) afecta a 1 en cada 155 mil nacidos vivos.¹⁵

Las características clínicas son similares al Hurler: facies tosca, hepatoesplenomegalia, retraso mental, disostosis ósea, cardiopatía y sordera, si bien no presentan opacidad corneal y el comienzo es más tardío, con supervivencia hasta la segunda y la tercera décadas de la vida. Algunos pacientes presentan típicas lesiones nacaradas en la espalda, en los brazos y en los muslos. Existen formas leves con características parecidas a la enfermedad de Scheie. La Food and Drug Administration (FDA) estadounidense aprobó en julio de 2006 el tratamiento enzimático sustitutivo con idursulfasa para la MPS II en dosis de 0,5 mg/kg, administrado semanalmente.¹⁰

MPS TIPO VI

La MPS tipo VI, es una enfermedad poco común que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva.¹⁶

Está determinada por mutaciones de la enzima arilsulfatasa B (ASB).¹⁵

Enzima lisosomal encargada de eliminar el residuo de azúcares del grupo C4 sulfato. Las mutaciones patógenas de este gen (ubicadas en el locus 5q11-14) producen ausencia o reducción de la actividad de la enzima ASB, también llamada N –acetil galactosamina 4-sulfatasa que afecta la degradación paulatina y acumulación celular de (GAG).^{16,17}

Se estima una prevalencia que puede variar entre 1 en 43,261 hasta 1 en 1,505160 nacidos vivos.¹⁰

Los pacientes presentan facies tosca, hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, disostosis múltiple y condición cognitiva normal. Los pacientes adolescentes o adultos pueden presentar una miocardiopatía grave o una enfermedad valvular. Pueden desarrollar estenosis del canal cervical. En las formas graves los pacientes mueren en la segunda o la tercera década de la vida.^{10,18}

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con enzima recombinante humana ASB conocido como rhASB (N-acetilgalactosamina 4 sulfatasa recombinante humana ó galsulfasa) para tratar a pacientes con MPS VI ha demostrado efectividad en infusiones semanales de 1 mg/kg, además son bien toleradas y

producen una rápida reducción de los niveles de GAG en orina, y una mayor resistencia en pacientes.¹⁶

TIPOS DE DOLOR

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como “experiencia emocional y sensorial desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial” y, con respecto al dolor en niños, añade que: “la incapacidad de comunicarse verbalmente no niega la posibilidad de que alguien esté sufriendo dolor y necesite un tratamiento farmacológico adecuado”.

El dolor es una experiencia multifactorial, inherentemente subjetiva y en la que intervienen muchos factores, y debe ser evaluado y tratado como tal. En él influyen el miedo y la ansiedad, variables con la edad, el sexo y la personalidad del niño, junto con experiencias dolorosas previas, la conducta de los padres, y la actitud de los profesionales que asisten al proceso. Pero el dolor, además de ser una experiencia nociceptiva, genera procesos fisiológicos importantes. Se producen cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca y tensión arterial), respiratorios (aumenta la frecuencia respiratoria), endocrinos (aumentan las hormonas de estrés, catecolaminas, cortisol, glucagón, y se produce una situación catabólica con hiperglucemia y acidosis láctica) y neurovegetativos (cuadros vasovagales).

La Asociación Americana de Pediatría establece que “los pediatras son responsables de eliminar o apaciguar el dolor y el sufrimiento en los niños cuando sea posible. Para lograr esto, los pediatras necesitan ampliar sus conocimientos, utilizar instrumentos y técnicas de evaluación adecuados, anticipar experiencias dolorosas e intervenir en consecuencia, utilizando un enfoque multimodal.

Por todo lo expuesto, la valoración, el registro y el tratamiento del dolor deben formar parte de nuestra práctica clínica diaria. Además, debemos desarrollar un plan individual del tratamiento del dolor para cada uno de nuestros pacientes.¹⁹

Dolor agudo: Es de instalación reciente y con duración menor a 3 meses²⁰. En relación con patología intercurrente: enfermedad, accidente o en relación con procedimientos médicos o por enfermería, diagnósticos o terapéuticos¹⁹.

Dolor crónico: Es aquel que persiste a la causa original y tiene más de 3 meses de duración²⁰. Se prolonga más allá de la curación de la lesión que lo originó o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y el patrón de evolución son muy variables²¹.

Para la medición del dolor se debe seleccionar un instrumento apropiado para la edad y el nivel de desarrollo. Determinar cada cuanto tiempo debemos monitorizar el dolor.

Enfrentarnos al dolor de un paciente con retraso cognitivo es un reto que debemos aprender a manejar. Es en estos pacientes donde la opinión de padres y cuidadores es fundamental. Asimismo, como pediatras sabemos que los niños pueden negar el dolor por miedo. Debemos por tanto valorar y “cuantificar” el dolor teniendo en cuenta todas estas situaciones¹⁹.

Escalas de valoración del dolor en Pediatría

Métodos conductuales. Sirven a cualquier edad si bien son los indicados para medir el dolor en niños menores de 2-3 años o niños con alteraciones cognitivas. Se basan en la cuantificación y puntuación de signos conductuales. Los principales indicadores conductuales del dolor agudo son: expresión facial, movimientos del cuerpo, imposibilidad para consolarse y llanto o gemidos.

Escalas:

- Escala FLACC (Tabla 1).
- Pediatric Objective Pain Scale (OPS). Combina elementos conductuales con cambios fisiológicos (Tabla 2).

Tabla 1. Escala FLACC

| Escala FLACC | | | |
|-----------------------|-----------------------------------|--|---|
| Categoría | 0 | 1 | 2 |
| Expresión facial | Cara relajada Expresión neutra | Mueca o fruncimiento del entrecejo esporádicos; niño retraído | Mandíbula tensa, temblor del mentón |
| Piernas | Posición normal, relajada | Incómodo, inquieto, tenso | Pataleo o elevación de las piernas |
| Actividad | Tranquilo, se mueve normal | Se retuerce, se balancea, tenso | Cuerpo arqueado, rigidez o movimiento espasmódicos |
| Llanto o voz | No llora ni está quejoso | Gemidos, lloriqueos | Llanto continuo, gritos, quejas frecuentes |
| Capacidad de consuelo | Tranquilo | Se tranquiliza con la voz o con el abrazo | Difícil de consolar o tranquilizar |

0: sin dolor; 1-2: dolor leve; 3-5: dolor moderado; 6-8: dolor intenso; 9-10: máximo dolor imaginable

Tabla 2. Pediatric Objective Pain Scale (OPS)

| Escala OPS | | |
|----------------------------|------------------------|------------|
| Parámetro | Valoración | Puntuación |
| Tensión arterial sistólica | Aumento 20% basal | 0 |
| | Aumento 20-30% basal | 1 |
| | Aumento > 30% basal | 2 |
| Llanto | No | 0 |
| | Consolable | 1 |
| | No consolable | 2 |
| Movimientos | Relajado, tranquilo | 0 |
| | Inquieto | 1 |
| | Muy agitado, rígido | 2 |
| Agitación | Dormido y/o tranquilo | 0 |
| | Furioso, pero se calma | 1 |
| | Sin consuelo | 2 |
| Quejas de dolor | Dormido, bien | 0 |
| | No localiza dolor | 1 |
| | Localiza dolor | 2 |

0: sin dolor; 1-2: dolor leve; 3-5: dolor moderado; 6-8: dolor intenso; 9-10: máximo dolor imaginable

Métodos fisiológicos

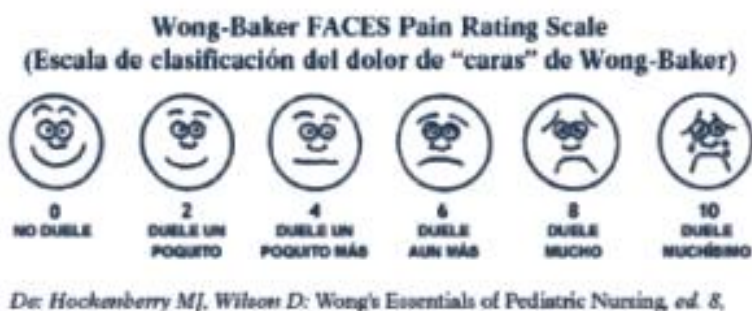
Tabla 3. Métodos fisiológicos

| Cambios fisiológicos | Cambios endocrinometabólicos |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">■ Frecuencia cardíaca (taquicardia)■ Presión arterial sistémica (hipertensión)■ Frecuencia respiratoria■ Saturación de O₂■ Sudoración palmar | <ul style="list-style-type: none">■ Aumento de cortisol, adrenalina y noradrenalina, glucagón, hormona de crecimiento■ Disminución de prolactina, insulina■ Hiperglucemia |

Métodos autoevaluativos

- Escala facial de Wong Baker (Fig. 2). El niño escoge la cara con la que se siente más identificado. Se emplea en niños de aproximadamente 3 a 6 años.

Figura 2. Escala facial



- Escala verbal numérica (EVN). Es el paciente quien decide "cuanto le duele".
- Escala analógica visual (EVA). Similar a la anterior. Puede o no contener números, como la previa, o variaciones colorimétricas (Fig. 3).

Figura 3. Escala Analógica Visual [EVA]



Monitorización del dolor

Debe monitorizarse la efectividad del tratamiento según el fármaco utilizado y la vía de administración. De forma general se hará a la hora tras el inicio del tratamiento oral, o a los 15 minutos si el tratamiento es intravenoso, sobre todo en dolores moderados/severos.

Tratamiento del dolor

Intervenciones no farmacológicas para el manejo del dolor en Pediatría. Pueden contribuir de forma importante a disminuir la ansiedad del niño.

- Presencia de los padres en todo momento de la atención de sus hijos.
- Ambiente tranquilo y adecuado a la edad pediátrica.
- El comportamiento del personal sanitario debe ser calmado.
- Distracción del niño durante un procedimiento doloroso.
- Técnicas de distracción según la edad del niño.
- Estimular una respiración rítmica
- Música.
- Distracción mediante videojuegos, películas, juguetes, cuentos.
- Hablar de algo de interés para el niño, intentando que olvide el procedimiento.

Como normas generales en la intervención farmacológica:

- Cuando el dolor sea constante, los analgésicos deben administrarse a intervalos regulares y no “a demanda”, vigilando sus efectos colaterales.
- Uso de la vía de administración adecuada: la vía más simple, más eficaz y menos dolorosa.
- Individualizado al niño y al grado de dolor ¹⁹

JUSTIFICACIÓN

En las mucopolisacaridosis tipo I, II y VI existe rigidez articular por la acumulación de glucoaminoglucanos y deformaciones óseas lo que condiciona que exista dolor articular y óseo, al inicio es agudo y con el paso del tiempo se convierte en crónico. El dolor disminuye sus actividades cotidianas de estos pacientes, es importante que se inicie tratamiento con analgésicos para mejorar su calidad de vida. Los médicos pediatras que tratan a este tipo de pacientes deben de conocer los tipos de dolor y así iniciar un tratamiento específico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los tipos de dolor en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI que son atendidos en la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE del Centro Médico la Raza?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- ✓ Identificar los tipos de dolor en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI que son atendidos en la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE del Centro Médico la Raza.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar el género más frecuente que presenta dolor en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Identificar el género que presente mayor intensidad del dolor en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Determinar el tiempo de evolución de la enfermedad por género en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Identificar el tiempo de evolución del dolor por género en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Identificar el tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con

mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.

- ✓ Identificar el tiempo de evolución del dolor que presentan los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Identificar intensidad del dolor que presentan los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.
- ✓ Describir el tratamiento empleado en los tipos de dolor que presentan los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.

HIPÓTESIS

No requiere para el este tipo de estudio ya que se trata de un estudio Observacional, Descriptivo, Retrospectivo y Transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Tipo de estudio: Descriptivo.

Por el Control de maniobra: Observacional.

Por la Captación de la información: Retrospectivo

Por la Medición del fenómeno del tiempo: Transversal

Población y muestra:

Población: Pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I, II y VI que son atendidos en la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE del Centro Médico la Raza.

Tamaño de muestra:

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos, de por convenir así el estudio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- A. Edad 0 a 16 años
- B. Género masculino y femenino
- C. Diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.

Criterios de no inclusión:

No aplica

Criterios de exclusión:

Expedientes incompletos

Criterios de eliminación:

Pacientes, padres o tutores que soliciten salir del estudio

Recursos financieros:

La presente investigación se realizara con los propios recursos económicos del servicio, no requiere de financiamiento ni apoyo de las instituciones

Métodos:**Análisis estadístico:**

No se requerirá de cálculo de muestra poblacional por el tipo de estudio del que se trata. Los datos serán recolectados en hoja con formato especial. Los datos obtenidos serán analizados mediante medidas de tendencia central y de dispersión.

VARIABLES DE ESTUDIO

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDAD DE ANÁLISIS |
|----------|--|---|--------------------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales. | Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente | Cuantitativa Continua | Años |
| Genero | Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. | El señalado en número de seguridad social como F o M; sino obtenido de historia clínica | Cualitativa nominal dicotómica | Femenino Masculino |

| | | | | |
|----------------|---|------------------------------------|------------------------|-------|
| MPS | Trastorno genético con deficiencia enzimática en el metabolismo de los mucopolisacáridos. | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/No |
| MPS Tipo I | Enfermedad crónica, progresiva y debilitante, en la cual hay deficiencia de -L-iduronidasa, lo cual produce una acumulación progresiva de dermatán sulfato y heparán sulfato en el organismo y su excreción excesiva en la orina ⁸ . | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |
| MPS Tipo II | Determinada por una mutación en el cromosoma X en la región Xq25-q27, que afecta la función normal de la enzima Iduronato sulfatasa, esencial para el fragmentación de dos mucopolisacáridos, dermatansulfato y heratansulfato que provoca la acumulación citoplasmática de mucopolisacáridos ¹² . | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |
| MPS Tipo VI | Enfermedad poco común que presenta un patrón de herencia autosómica recesiva ¹⁴ . Está determinada por mutaciones de la enzima arilsulfatasa B (ASB) ¹⁵ . | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |

| | | | | |
|---------------|---|------------------------------------|------------------------|-------|
| Dolor | Experiencia emocional y sensorial desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |
| Dolor agudo | Es de instalación reciente y con duración menor a 3 meses ¹⁸ . En relación con patología intercurrente: enfermedad, accidente o en relación con procedimientos médicos o por enfermería, diagnósticos o terapéuticos ¹⁷ . | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |
| Dolor crónico | Es aquel que persiste a la causa original y tiene más de 3 meses de duración ¹⁸ . Se prolonga más allá de la curación de la lesión que lo originó o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y el patrón de evolución son muy variables ¹⁹ . | Registro en el expediente clínico. | Cualitativa Nominal | SI/NO |

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Investigadores:

Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Investigador Asociado: Dra. Tania Alejandra Suárez García

Capital humano:

Medico No Familiar Adscrito al Servicio de Medicina interna pediátrica

Médico Residente Tercer año Pediatría Medica

Factibilidad:

El protocolo es factible ya que los investigadores están disponibles, los recursos financieros también y se tiene acceso a la información del universo de trabajo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio Japón, Octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, Octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, Septiembre 1989. 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Nota de clasificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM Washington 2002. Nota de clasificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General de Seúl, Corea, Octubre del 2008, así como con la Ley General de Salud de la República Mexicana.

Esta investigación no transgrede el principio de respeto a las personas de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegará a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de

investigación para la salud (Titulo quinto) y a las normas didácticas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

Los resultados de este estudio servirán como base de otros estudios

DIFUSIÓN

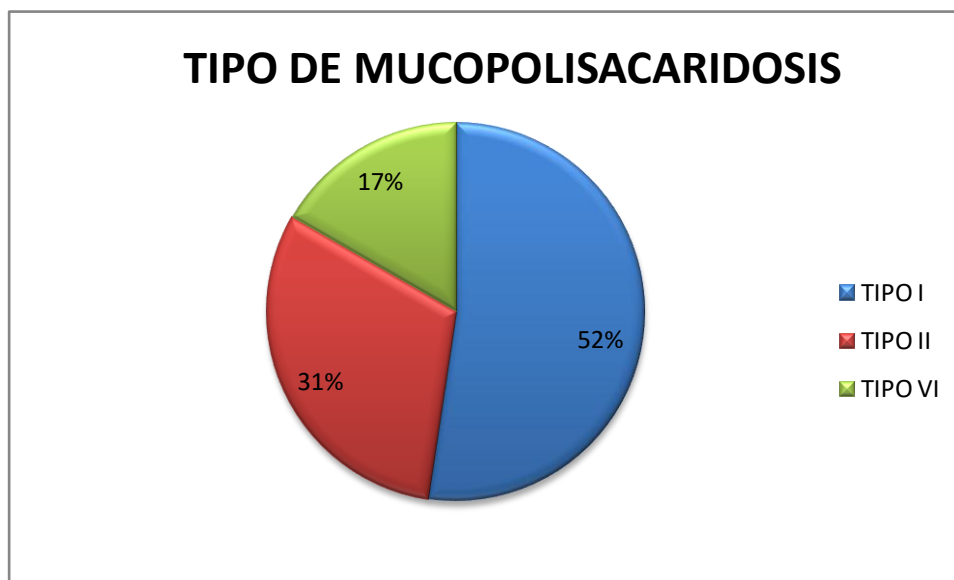
Esta investigación servirá para fines de titulación, a manera de tesis de posgrado de la especialidad de Pediatría Médica.

Publicación de un artículo médico en revista médica.

RESULTADOS

Características generales.

Se revisaron los expedientes clínicos, de la clínica de enfermedades de depósito lisosomal de la UMAE H.G.G.G. CM la Raza, en un lapso comprendido de febrero 2013 a Febrero del 2018, se encontraron un total de 180, de los cuales 86 pertenecían a MPS tipo I, II y VI, solo se incluyen 42 casos, fueron excluidos 44 casos por no contar con expediente clínico completo, de los 42 confirmados, 22 casos (52%) corresponden al Tipo I, 13 casos (31%) al Tipo II y 7 casos (17%) al Tipo VI. Ver Grafica 1.



Grafica 1.

TIPO DE DOLOR

El tipo de dolor que predominó en la MPS Tipo I, fue el dolor crónico con 18 casos (82%) y 4 con dolor agudo (18%). En la MPS Tipo II, se reportaron 11 casos con dolor crónico al (85%) y 2 con dolor agudo (15%). En la MPS Tipo VI, con reporte de 6 casos con dolor crónico,(86%) y un caso con dolor agudo (14%). Ver tabla 3.

Relación de tipo de MPS con tipos de dolor

| MPS | DOLOR AGUDO | | DOLOR CRÓNICO | |
|---------|-------------|----|---------------|----|
| | n | % | n | % |
| TIPO I | 4 | 18 | 18 | 82 |
| TIPO II | 2 | 15 | 11 | 85 |
| TIPO VI | 1 | 14 | 6 | 86 |

Tabla 1.

GENERO

El género que con mayor frecuencia presentó dolor fue el género masculino, de los cuales 24 casos (57%) presentaron dolor crónico, y sólo 6 casos (14%) presentaron dolor agudo. Ver tabla 2

| SEXO | DOLOR CRÓNICO | | DOLOR AGUDO | |
|--------|---------------|----|-------------|----|
| | n | % | n | % |
| HOMBRE | 24 | 57 | 6 | 14 |
| MUJER | 11 | 27 | 1 | 2 |

Tabla 2

En relación de género con tiempo de evolución de la enfermedad, se reportan más casos de pacientes masculinos y femeninos con mayor tiempo de evolución de la enfermedad. Ver tabla 3

| | De 0-10 años | | De 11-16 años | |
|--------|--------------|----|---------------|----|
| | N | % | N | % |
| SEXO | | | | |
| HOMBRE | 6 | 25 | 7 | 29 |
| MUJER | 4 | 17 | 7 | 29 |

Tabla 3

En relación de género con tiempo de evolución del dolor, se reportan más casos de hombres y mujeres con un menor tiempo de evolución del dolor, que va de 0 a 4 años. Ver tabla 4

| | De 0-4 años | | De 5-10 años | |
|--------|-------------|----|--------------|----|
| | N | % | N | % |
| SEXO | | | | |
| HOMBRE | 26 | 62 | 3 | 8 |
| MUJER | 9 | 20 | 4 | 10 |

Tabla 4

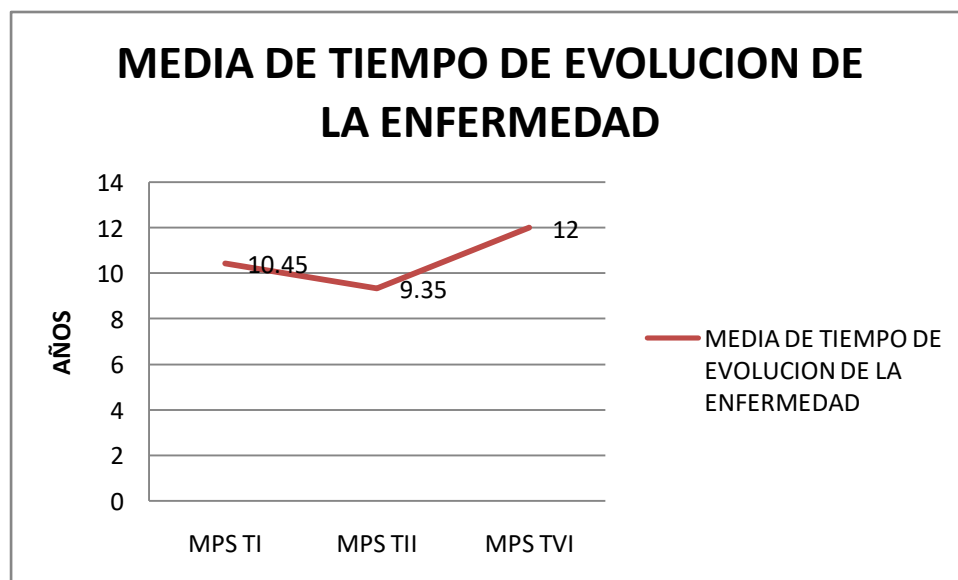
La relación de género con intensidad del dolor, de acuerdo a la escala Escala facial de Wong Baker, en ambos géneros fue de un rango de 6-10/10 en la mayoría de los casos. Ver tabla 5

| | De 0-5/10 | | De 6-10/10 | |
|--------|-----------|----|------------|----|
| | N | % | n | % |
| SEXO | | | | |
| HOMBRE | 6 | 25 | 7 | 29 |
| MUJER | 4 | 17 | 7 | 29 |

Tabla 5

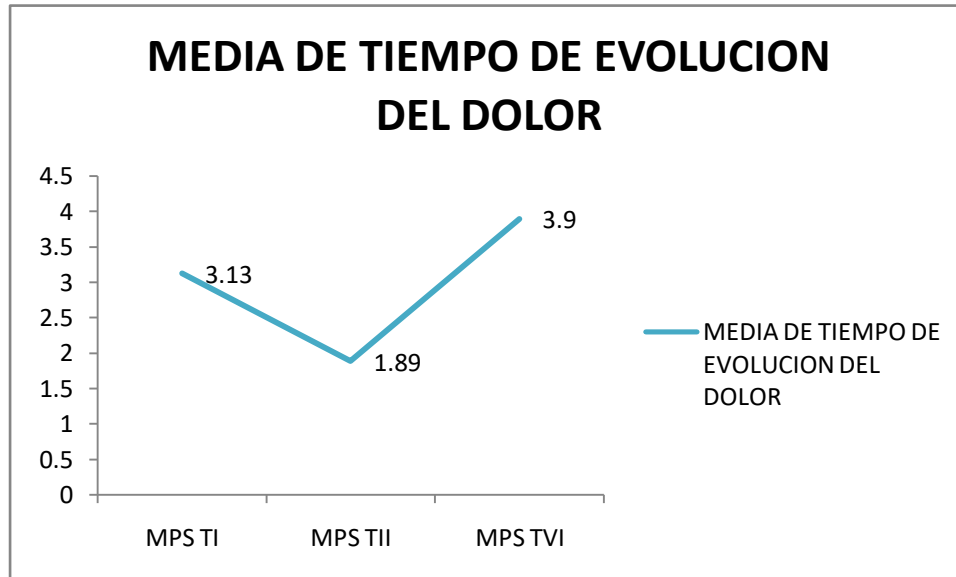
TIEMPO DE EVOLUCION

La media del tiempo de evolución de la enfermedad en pacientes con MPS Tipo I, fue de 10.45 años, en pacientes con MPS Tipo II fue de 7 años y en pacientes con MPS Tipo VI es de 7 años (Grafica 2).



Grafica 2.

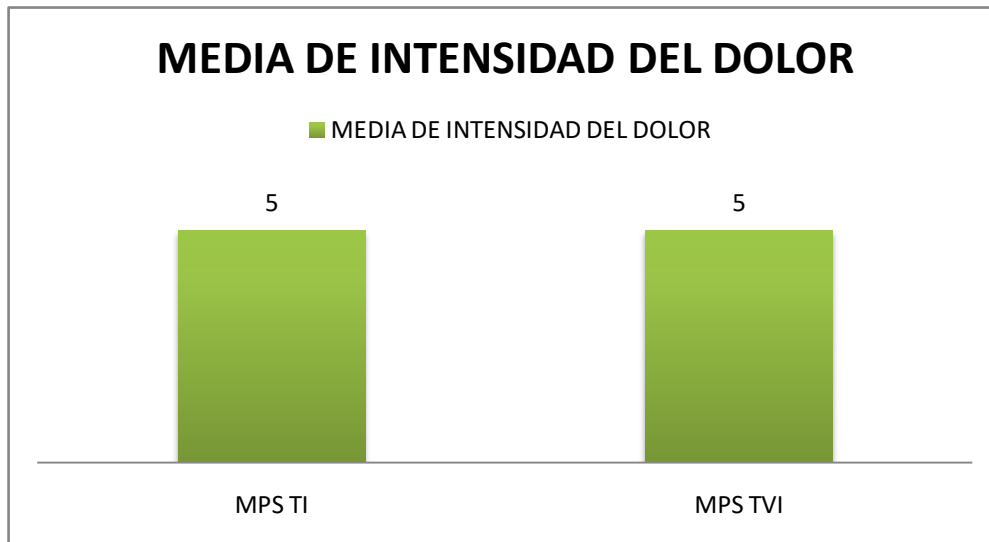
El tiempo de evolución del dolor en pacientes con MPS Tipo I, fue de 3.13 años, en pacientes con MPS Tipo II fue de 1.89 años y en pacientes con MPS Tipo VI es de 3.9 años. Grafica 3



Grafica 3.

INTENSIDAD DEL DOLOR

La intensidad del dolor por Escala facial de Wong Baker en pacientes con MPS Tipo I, fue de 5/10, excluyendo 6 pacientes ya que no fue valorable la intensidad del dolor por discapacidad intelectual, en pacientes con MPS Tipo II no pudo medirse la intensidad del dolor, ya que todos los pacientes cuentan con cierta discapacidad y en pacientes con MPS Tipo VI fue de 5/10 (Grafica 9).



Grafica 9.

El tratamiento empleado en pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I, II Y VI en el dolor agudo fue con AINES y analgésico a base de paracetamol, en cuanto al dolor crónico el manejo fue con AINES, analgésico con paracetamol y antiepiléptico con gabapentina.

DISCUSIÓN

Las mucopolisacaridososis son enfermedades de depósito lisosomal, por la acumulación de glucoaminoglucanos en diferentes órganos como ojos, sistema respiratorio, cardíaco, nervioso y osteomiarticular. Una de sus complicaciones es la rigidez articular, ocasionando a través del tiempo dolor agudo y crónico.

En este estudio se incluyen MPS tipo I, II, y VI en un periodo de 5 años, se detectó que el género más frecuente que presentaba dolor fue el masculino. No hay literatura a nivel mundial que describa el dolor por género.

En relación al tiempo de evolución de la enfermedad fue de 7 a 10.4 años. El tipo de dolor que con mayor frecuencia se encontró fue el crónico similar.

La intensidad del dolor con mayor frecuencia se presenta es mayor de 6/10, tanto en el género masculino como en el femenino, con una media de intensidad en ambos géneros de 5/10. El tratamiento utilizado analgésicos no esteroideos y en un paciente con narcóticos.

Todo lo anterior descrito, es necesario iniciar de manera oportuna analgésico en los pacientes con Mucopolisacaridososis con dolor agudo y crónico, así mejorará su calidad de vida.

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que el tipo de dolor más frecuente en pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo I,II Y VI es de tipo crónico, siendo el género predominante el sexo masculino.

Los pacientes con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, se asocian a dolor de tipo crónico, en cuanto a la intensidad del dolor no se encontró ninguna asociación.

Hay escasos estudios sobre el abordaje del dolor en pacientes con Mucopolisacaridosis, por lo que resulta de importancia, realizar estudios retrospectivos que arrojen resultados preliminares que puedan ser la base para la formulación de un marco teórico y llevar a cabo estudios prospectivos que conlleven análisis estadísticos con mayor significancia en sus resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Suarez Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JB, Contreras García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Elsevier. 2016; 87(4):295-304.
2. Correa LN. Mucopolisacaridosis. Precop. 2005; 3:30-7.
3. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: Incidence and prevalence. Acta Paediatrica. 2008 ; 97:1577-81.
4. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999; 105:151-6.
5. 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.
6. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. Eur J Pediatr. 1997; 156:650-4.
7. Giugliani R, Federhen A, Munoz MV, Vieira TA, Artigalas O, Pinto LL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses I, II and VI: Recommendations from a group of Brazilian F experts. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56:271-7.
8. Sánchez Suárez AL, Sánchez Sánchez LM. Mutaciones genéticas y su relación con el fenotipo clínico en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I en el noreste de México. Gaceta Médica de México. 2014; 150:289-96.
9. Pineda Galindo LF, Moranchel García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. Med Int Méx. 2015; 31:99-105.
10. Alonso Ruiza A, Manrique Martínez P. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico. Semin Fund Esp Reumatol. 2007; 8(3):165-77.
11. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr (2012) 171: 911-19.
12. Aguirre Rodríguez F.J, Echevarría Azuara LA, Dalmau Serra J, González Gutiérrez L, González Meneses A, López, et al. Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). Acta Pediatr Esp. 2014; 72(Supl.): S1-S20.
13. Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Dr. Drelichman G, Eiroa H, et al. Consensus on Mucopolysaccharidosis Type I diagnosis and treatment. Arch. Argent. Pediatr. 2008; 106(4):361-368.
14. Toirac Cabrera X, Corvea Hernández L. Mucopolysaccharidosis (Hunter syndrome). Revista Cubana de Medicina Militar. 2016; 45(1).

15. Arias Eulate JC, Angulo Flores MD, Rueda Muñoz Z, Ghunter P. Hunter Syndrome Mucopolysaccharides (II): a Case Report. *Rev Cient Cienc Med.* 2011; 14(1): 40-42.
16. Politei J, Schenonea A, Blanco M, Szlago M. Mucopolysaccharidosis type VI: clinical aspects, diagnosis and treatment with enzyme replacement therapy. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112(3):258-62.
17. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orph J Rare Dis.* 2010; 5(5):1186-1750.
18. Hernández Ramirez I, Benavides Benavides RJ, Yamá Noguera IO, Martínez España J, Rosero Erazo CH. Maroteaux-Lamy Syndrome (Mucopolysaccharidosis Type VI). *Medicina (Bogotá).* 2012; 34(4):347-53.
19. García Herrero MA, González Alguacil E, Antúnez Segura AL. Manejo del dolor en Atención Primaria. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017.* Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 385-96.
20. García Andreu J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anestesia en México* 2017; 29 (1): 77-85.
21. Del arco, J. *Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico.* Elsevier. 2015; 29(1):36-46.

ANEXOS

ANEXO 1. RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

DIAGNÓSTICO: _____

FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

EDAD DE DIAGNOSTICO: _____

EDAD DE INICIO DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO: _____

DOLOR: SI NO

DOLOR AGUDO: SI NO

DOLOR CRÓNICO: SI NO

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD: _____

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL DOLOR: _____

INTENSIDAD DEL DOLOR DEL 1 AL 10: _____

TRATAMIENTO UTILIZADO: _____