



UNIVERSIDAD AUTOMONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"EVALUACION DE LA FUNCION BIVENTRICULAR EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS"**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DRA. GABRIELA BAHENA MIER

ASESOR DE TESIS:

DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

DR FRANCISCO ELIAS TORRES DE LA RIVA

ASESOR METODOLOGICO

DRA. ESTELA RAMIREZ ORTIZ



MAYO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

***A Dios:** Cuando te llame, me respondiste, me infundiste ánimo y renovaste mis fuerzas. (Salmo138:3)*

***A mi Padre:** por ser el hombre más bondadoso y sabio que he conocido, agradezco infinitamente a DIOS por tener el mejor papá, por confiar en mi apoyando y respetando cada una de mis decisiones; gracias siempre hacer que cada uno de mis sueños se convirtieron en metas, por cada meta en éxito. Por nunca dejarme rendirme sin ti nada de esto sería posible.*

***A mi madre:** por ser la fuente de amor inagotable, por dedicar tu vida a hacerme una mujer integra con valores y convicción, por enseñarme que todo lo que se hace con amor siempre está bien hecho.*

***A mi hermano Erik Arturo:** por ser ejemplo de perseverancia, y amor hacia tu familia gracias por siempre estar.*

***A mi hermano Javier Manuel:** por ser mi cómplice, confidente, por motivarme a dar siempre lo mejor de mí; a enseñarme a hacer todo con excelencia.*

***A mis sobrinos Arturo, Ana María e Isabella:** por recordarme que la sonrisa de un niño siempre es la mejor recompensa.*

***A la Dra. Araceli Gayosso:** por creer en mí e impulsarme en cada etapa de mi vida profesional y personal, por ser ejemplo de compasión, de amor al prójimo. Para usted mi agradecimiento infinito.*

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA
PEDIATRICA

DRA. GABRIELA BAHENA MIER
ALUMNO ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA PEDIATRICA



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO,
JALISCO

FECHA **07/08/2017**

DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN BIVENTRICULAR DE LOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-1302-114

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACION DE LOS INVESTIGADORES

NOMBRE: ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

SERVICIO: CARDIOLOGIA PEDIATRICA

HOSPITAL: HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA"

DIRECCION: JACARANDAS ESQUINA VALLEJO SIN NUMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACION AZCAPOTZALCO

TELEFONO EXT: 57 24 59 00 23497(EXTENSION)

CORREO ELECTRONICO: gayosso@prodigy.net.mx

FAX: NO DISPONIBLE

NOMBRE: FRANCISCO ELÍAS TORRES DE LA RIVA

SERVICIO: CARDIOLOGIA PEDIATRICA

HOSPITAL: HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA"

DIRECCION: JACARANDAS ESQUINA VALLEJO SIN NUMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACION AZCAPOTZALCO

TELEFONO EXT: 57 24 59 00 23497(EXTENSION)

CORREO ELECTRONICO: drtorrescardioped@yahoo.com

FAX: NO DISPONIBLE

NOMBRE: ESTELA RAMIREZ ORTIZ

SERVICIO: NEONATOLOGIA

HOSPITAL: HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA"

DIRECCION: JACARANDAS ESQUINA VALLEJO SIN NUMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACION AZCAPOTZALCO.

TELEFONO EXT: 57 24 59 00 23506 (EXTENSION)

CORREO ELECTRONICO: frenchyesty@hotmail.com

FAX: NO DISPONIBLE

NOMBRE: GABRIELA BAHENA MIER

SERVICIO: RESIDENTE DE SEXTO AÑO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA

HOSPITAL: HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" CMN LA RAZA

DIRECCION: JACARANDAS ESQUINA VALLEJO SIN NUMERO, COLONIA LA RAZA, DELEGACION AZCAPOTZALCO

TELEFONO EXT: 57 24 59 00 23497(EXTENSION)

CORREO ELECTRONICO: gabybahenamier84@gmail.com

RESUMEN.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: Los pacientes portadores de Mucopolisacaridosis (errores innatos del metabolismo secundarios a defectos enzimáticos) quienes producen un acumulo lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos (GAG), provocando consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas. La UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” del IMSS es centro nacional de referencia; la esperanza de vida de muchos pacientes está limitada a causa de las manifestaciones cardiacas comprometiendo la función biventricular tanto sistólica como diastólica (cardiopatía hipertrófica e insuficiencias valvulares) el estudio pretende analizar las alteraciones en la función cardiaca de estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL: Conocer la Incidencia de valvulopatías y miocardiopatía hipertrófica, así como la falla sistólica y diastólica en pacientes con enfermedades de depósito lisosomal en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

HIPÓTESIS GENERAL: La incidencia de falla sistólica y diastólica en pacientes con Mucopolisacaridosis en nuestro medio es igual a la reportada en la literatura mundial”

VARIABLES DE ESTUDIO: Tipo de mucopolisacáridosis, disfunción sistólica, disfunción diastólica, valvulopatía, cardiomiopatía Hipertrófica, edad, sexo,

TIPO DE ESTUDIO, DISEÑO METODOLÓGICO: Diseño No experimental Observacional, Descriptivo, Transversal, Prospectivo

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO: El proyecto se estableció en periodo de 1 año de mayo de 2018 a mayo de 2019. Se realizaron ecocardiogramas a los pacientes con mucopolisacáridosis evaluando la función biventricular diastólica y sistólica y las valvulopatías.

ASPECTOS ÉTICOS: No se realizó ningún procedimiento invasivo.

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIEROS: Son proporcionados por el investigador.

FACTIBILIDAD: El servicio de cardiología pediátrica cuenta con el número de pacientes necesarios para sustentar el estudio.

RESULTADOS: El promedio de edad fue de 8.3 ± 4.30, el 85% masculinos. Predomina en un 54% Mucopolisacaridosis Tipo 2, el promedio de FEVI 61.46% +/- 7.33,% con PSAP 27.19mmHg +/- 5.44 mmHg. El 100% con Insuficiencia Tricuspidéa; se encontró relación con significancia estadística entre el tipo de

mucopolisacáridos y el sexo, siendo hombres el 100% de Tipo 1. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de mucopolisacáridos y el diagnóstico de función ventricular.

CONCLUSIONES: las mucopolisacaridosis (MPS) representan un grupo de enfermedades genéticas raras que afectan múltiples órganos y sistemas incluyendo al corazón, los pacientes que cursan con MPS deben ser sometidos a ecocardiografía para determinar la afectación valvular y el grado de hipertrofia ventricular independientemente de que cursen con sintomatología cardíaca. La afectación cardíaca emerge de manera silenciosa y contribuye de manera significativa en la mortalidad temprana. La valoración ecocardiográfica debe realizarse al momento del diagnóstico con monitoreo regular para proporcionar diagnóstico y tratamiento adecuados. Los cambios anatómicos en el sistema cardiovascular son comunes en las MPS especialmente los tipos 1 y 2, la ecocardiografía provee herramientas para la detección temprana y el seguimiento a largo plazo en estos pacientes

PALABRAS CLAVE: mucopolisacáridosis, función BIVentricular, disfunción sistólica, disfunción diastólica, valvulopatía, cardiomiopatía Hipertrófica, edad, sexo,

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
JUSTIFICACIÓN	36
OBJETIVOS	37
HIPÓTESIS.....	38
MATERIAL METODOS.....	39
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	40
GRUPO DE ESTUDIO	40
CRITERIOS SELECCIÓN.....	40
VARIABLES DE ESTUDIO.....	41
METODOLOGÍA	45
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	46
RECURSOS	47
RESULTADOS	48
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	60
BIBLIOGRAFIA	63
ANEXOS.....	67

INTRODUCCIÓN

En las enfermedades de depósito como la mucopolisacaridosis; el patrón de herencia es autosómica recesiva (exceptuando el tipo II cuya transmisión es mediante herencia recesiva ligada a X), hay un depósito de glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos) secundario a la deficiencia de enzimas lisosomales, las cuales, se encargan de hidrolizar dichos polisacáridos en unidades menores dentro del lisosoma, esto ocasionará el acúmulo de glucosaminoglucanos, parcialmente hidrolizados dentro del lisosoma.

En México no conocemos la incidencia de esta enfermedad, por lo general solo se diagnostican los casos graves, siendo poco diagnosticados los casos leves. En países europeos se estima de 1:10,000 a 1:25,000 RN vivos. La incidencia en Australia es de 1:107,000 nacidos vivos por síndrome de Hurler, de 1: 320,000 para síndrome de Hunter, 1:58,000 para síndrome de Sanfilippo, 1:640,000 para síndrome de Morquio.[1]

La descripción de este grupo de enfermedades data de principios del siglo XX, cuando se reportan los primeros casos; en 1917 Charles Hunter describió los casos de pacientes con talla baja, facies tosca, hernia inguinal y respiración ruidosa, a partir de entonces las investigaciones se centraron a pacientes con sintomatología similar; siendo denominadas hasta el año de 1952 como Mucopolisacaridosis. Sin embargo, no fue sino hasta 1969 cuando Mc Kusick y cols. propusieron la clasificación numérica hasta el momento utilizada y modificada de acuerdo a la presentación, y que se basa en el glucosaminoglicano excretado en la orina.

**CLASIFICACION DE LAS MUCOPOLISACARIDOSIS CON EPONIMOS, DEFECTOS
ENZIMATICOS, GLUCOSAMINOGLICANOS DEPOSITADOS Y LOCALIZADOS DEL GEN**

TIPO DE MPS	FENOTIPO	ENZIMA DEFICIENTE	GAG DEPOSITADO	LOCALIZACION DEL GEN (32, 33)
I	HURKE(grave) HURLE-SCHOLE (intermedio) Schele(leve)	α - udurinasa	DS/ HS	Xq28
II	Hunter	I dianurato 2 sulfatasa.	DH/HS	17q25.3
III A	Sanfilippo	Heparan N Sulfatasa	HS	17q21.1
IIIB		α -N- acetilglucosaminidasa.		
IIIC		AcCoA: α - glucosamina acetiltransferasa		14q o 21q?
IIID		N acetilglucosamina 6- Sulfatasa		12q14
IVA	Morquio	Galactosa 6 sulfatasa	QS	16q24.3
IVB		β - galactosidasa		3p21.3
VI	Maroteaux-Lamy	N- acetilglucosamina 4 Sulfatasa	DS	5q11q13
VII	Sty	β - galactosidasa	DS/HS	7q21.11
IX	Deficit de Hialuronidasa	Hialoduronasa	Hialuran	3p21.3

Dado que se trata de enfermedades de tipo crónico, progresivo, con gran variabilidad en su curso, afectando tejido conectivo y múltiples órganos; haciendo que los pacientes tengan una repercusión multisistémica, entre ellos el corazón, con grados variables de severidad y esperanza de vida. Dichas alteraciones van desde la presencia de facies tosca, macroglosia, adenoiditis y tonsilas hipertróficas con obstrucción de vías aéreas superiores manifestando apneas de sueño asociadas; infecciones respiratorias recurrentes y cuadros de otitis media recurrente, piel engrosada, hepatoesplenomegalia, compromiso articular (rigidez en articulaciones) y con una variante de mano en garra por compresión del nervio mediano, presencia de talla baja, retraso mental que varía de acuerdo a el tipo y edad al diagnóstico, hasta repercusión cardiológica; siendo las variedades más frecuentes: el Síndrome de Hurler (Tipo I), que a su vez cuenta con 3 variantes dependiendo del grado de repercusión multisistémica y el síndrome de Hunter (Tipo II).

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) descrita por primera vez en 1919, es de herencia autosómica recesiva [3]; se caracteriza por el déficit de la actividad en la enzima α -L-Iduronidasa; la deficiencia o ausencia de esta enzima conlleva al acúmulo lisosomal progresivo de Glucosaminoglucanos (GAG), particularmente dermatán sulfato y heparán sulfato [4] las manifestaciones clínicas van desde manifestaciones leves a graves probablemente causado por la combinación de diferentes alelos; reportando tres síndromes clínicos en orden decreciente de severidad *Síndrome de Hurler* con una expectativa de vida menor a 10 años; *Síndrome de Hurler- Scheie* con una expectativa de vida menor a 25 años y *Síndrome de Scheie* con una vida útil normal.

Clasificada como una de las 10 principales enfermedades de depósito, reportando la literatura de Reino Unido una prevalencia de 1.07 por 100,000 nacimientos [3]. Reportando además una incidencia de la forma severa (*Hurler*) 1:76,000, intermedia (*Hurler-Scheie*) 1:144,000 y de la forma leve (*Scheie*) incidencia de 1:280,000 [4]. Se ha observado que de 50-80% de pacientes portadores de esta enfermedad de depósito Lisosomal cursan con la forma grave, presentando características clínicas desde temprana edad, manifestándose antes de los 18 meses (a partir de los 2 meses de edad de acuerdo a Guías de Práctica Clínica en México) [3], por retraso en el desarrollo, facies tosca (Hurleriana), macrocefalia, infecciones recurrentes de oído y vías aéreas superiores, hernias umbilical e inguinal, hepatoesplenomegalia, rigidez articular (algunos autores consideran que un agravante de la talla baja es la

limitación en tomar la posición erecta por el compromiso articular).

El diagnóstico de pacientes de la forma moderada (Síndrome de Hurler- Scheie) se realiza alrededor de los 3 a 8 años, manifestándose principalmente de forma articular, talla baja, opacidad corneal, hipoacusia, valvulopatía cardiaca acompañada de disnea, miocardiopatía hipertrófica e hipertensión arterial sistémica y retraso psicomotor leve; y en algunos casos reporte de otitis media serosa, otitis media crónica, hipoacusia progresiva, conductiva, sensorial o mixta; así como algunas alteraciones neurológicas como retraso psicomotor, hipertensión endocraneana, compresión radicular (manifestaciones sensitivas, motoras o ambas), así como síndrome de túnel del carpo. Compromiso musculoesquelético y dermatológico como disostosis múltiple, xifosis dorsolumbar, escoliosis, mano en garra, displasia acetabular de cabeza humeral y femoral; piel gruesa, hipertrichosis, cabello grueso y mancha mongólica extensa además de hernia umbilical y/o femoral de tipo recurrente. Como se ha mencionado con anterioridad, es frecuente la obstrucción de vías aéreas superiores y óticas.

Es importante recalcar que, si existe alta sospecha de Mucopolisacaridosis I, con una prueba de papel filtro negativa y glucosaminoglucanos elevados en orina, deberá realizarse prueba para detectar otros tipos de la enfermedad [3].

Por otro lado, la Mucopolisacaridosis tipo II o *Síndrome de Hunter*, fue descrito inicialmente en 1917, a diferencia de los otros tipos, presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X (locus Xq28) debida a la deficiencia de enzima iduronato 2 sulfatasa. A pesar de que se trata de una enfermedad que por el tipo de herencia afecta a varones, en los últimos años se ha visto en mujeres que presentan inactivación del cromosoma X no mutado heredado del padre [5].^[1]_{SEP} La incidencia de este tipo de la enfermedad se reporta en 1 por cada 132,000 recién nacidos vivos varones, hasta un reporte de 1 por cada 68,000 a 32,000 [5]; refiriendo incidencias similares en países europeos como Alemania 1:162,000 [6], ó en Reino Unido reportando una incidencia en Europa de 1:140,000 a 160,000 recién nacidos vivos [7].^[1]_{SEP} En esta enfermedad, se reportan dos formas de presentación clínica: *severa y leve (atenuada)*. La presentación clínica para la forma severa se realiza a temprana edad (2.7 años reportados en distintas series) y 3.5 años en las formas leves, siendo las manifestaciones más frecuentes la obstrucción de vías respiratorias superiores, rinorrea purulenta, mancha mongólica, hernia umbilical y/o femoral, afectación articular, neurológica y cardiológica; sin embargo a diferencia del tipo I, se refiere como dato patognomónico de ésta, la presencia de lesiones papulares simétricas de

2-10mm de diámetro color “piel” o marfil, en “empedrado” en región escapular y cara externa de brazos y muslos [5]. La edad media de presentación de la enfermedad es a los 18 meses, evidenciando la facies característica hasta los 2 a 4 años de edad. Dependiendo la forma clínica presentada, en el caso de la *forma severa* hay retraso psicomotor importante y el daño mental progresa de manera importante, sobreviniendo la muerte durante la primera o segunda década de la vida, ya sea por obstrucción de vías aéreas asociada al déficit neurológico o falla cardíaca. En el caso de la *forma leve*, los signos y síntomas inician de forma tardía y la disfunción neurológica es mínima inclusive con inteligencia normal y sobrevive hasta la edad adulta. El estándar de oro para establecer el diagnóstico, es en aquel varón que se demuestre la disminución de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa en suero, cultivo de fibroblastos o leucocitos [5]. Si bien la ausencia de la enzima se correlaciona con un fenotipo severo, los niveles de actividad residual no excluyen el diagnóstico de severidad. La presentación en pacientes femeninos es muy rara, típicamente son heterocigotos para el desorden ligado a X, en su mayoría portadoras asintomáticas con actividad enzimática normal o deficiencia mínima de la misma; se ha observado que aquellas que desarrollan signos y síntomas es por alguna anomalía estructural en el cromosoma X o por inactivación del cromosoma paterno, o bien pacientes con mutaciones puntuales [7].

El involucro cardiovascular es común en el *Síndrome de Hunter* y podrían contribuir como factor agravante en las causas de muerte en ambos fenotipos. Kapmann et al, reportan del “*Hunter Outcome Survey*” hasta 82% de los pacientes presentaban algún síntoma o signo cardiovascular incluidos daño valvular (57%), miocardiopatía (8%) y taquicardia (7%) [6]. Sin embargo, debido a la baja incidencia de mucopolisacaridosis a nivel mundial, no habían sido realizados estudios complementarios de afectación cardiológica hasta el 2011 en Alemania; en el que se reporta como hallazgo más común la disfunción valvular en 63% y miocardiopatía hipertrófica en 48% del total estudiado, mientras que 36% de los mismos estaban libres de afectación vascular alguna [6]

El *Síndrome de Sanfilippo* o Mucopolisacaridosis tipo III puede presentarse con alteraciones somáticas severas, semejantes al Hurler y Hunter o bien como retraso mental progresivo de etiología no determinada (primera manifestación retraso en el desarrollo psicomotor incluso sin manifestaciones somáticas), que comienza como hiperactividad, conducta agresiva y trastornos del sueño, hasta retardo mental severo regresión en el desarrollo psicomotor. La literatura mundial reporta una incidencia aproximada de la enfermedad de 1:58,000 recién nacidos vivos [1]. En cuanto a la presentación clínica: el aspecto facial es

poco tosco, escaso compromiso pondoestatural y cardiaco. Afectación corneal puede ser retardada sin embargo el compromiso retiniano se manifiesta de manera temprana. Existe, al igual que en las otras variedades, la repercusión articular; sin embargo, a diferencia de las otras variedades, a nivel radiológico se describen cuerpos vertebrales ovoideos, costillas espatuladas, aplanamiento del techo acetabular y engrosamiento óseo. Reportando como hallazgo patognomónico de esta variedad de mucopolisacaridosis la presencia de *Células de Buhot* en médula ósea.^[1] Es posible que la progresión rápida en el déficit neurológico sea debida a que existe depósito laminar o concéntrico de glucosaminoglucanos (GAG) en neuronas de la corteza a diferencia de otras mucopolisacaridosis en que el depósito se realiza de manera granular.^[1] Se han descrito 3 tipos de esta variante, cuyas características clínicas son indistinguibles, sin embargo, el déficit enzimático es el criterio de clasificación: *Sanfilippo A* que puede ser detectada en fibroblastos y leucocitos y cuyo déficit enzimático es la Heparán-N-sulfatasa; la variante *Sanfilippo B* puede detectarse en fibroblastos, leucocitos, plasma y suero con un déficit de la N-acetil-alfa glucoaminidasa (NAGLU); por último, la variante *Sanfilippo tipo C* únicamente puede ser diagnosticada en fibroblastos con un déficit enzimático de alfa glucosaminidasa-N-acetil-transferasa [8].

La Mucopolisacaridosis IV o *Síndrome de Morquio- Brailsford* fue descrita en Uruguay por el Dr. Luis Morquio en 1929 y en Inglaterra por Brailsford; con incidencias de la misma reportadas en 1: 640,000 recién nacidos vivos [1] hasta incidencias de 1:200,000 [9]; surge como consecuencia de una deficiencia en la enzima N-acetilgalactosamina-6- sulfatasa en el tipo A (el tipo más frecuente) y galactosidasa en el subtipo B [11] el fenotipo en este tipo de mucopolisacaridosis es caracterizado por: las principales características del síndrome son las anomalías esqueléticas: giba toracolumbar (evidente en la sedestación), baja estatura desproporcionada (tronco y cuello cortos), *pectus carinatum*, brazos y piernas delgados, hiperlaxitud en articulaciones, valgo [10]. Todos los pacientes presentan además alteraciones dentarias, opacidad corneal, la hepatoesplenomegalia es poco frecuente en este tipo de Mucopolisacaridosis, existiendo una diferencia importante en el retraso psicomotor, ya que en estos pacientes es normal y únicamente puede verse afectado por la existencia de sordera neurosensorial o de conducción [9]. Tampoco se evidencia al nacimiento, por lo que su diagnóstico suele efectuarse entre los 3-10 años (promedio 5 años). El seguimiento de estos pacientes deberá realizarse de forma estrecha para detectar de forma temprana signos de compresión de canal medular. En lo que respecta a la afectación cardiológica, se refiere una afectación coronaria leve, así como repercusión valvular

(predominio mitral y aórtico); no se refiere incidencia de la misma ni existen estudios que especifiquen la causa de la misma, únicamente reportándose progresiva y con mayor repercusión en la vida adulta [9, 10].

La mucopolisacaridosis tipo VI *Síndrome de Maroteaux-Lamy*, descrita por primera vez en 1963 por los doctores Pierre Maroteaux y Maurice Lamy, de herencia autosómica recesiva y cuya deficiencia enzimática Lisosomal arilsulfatasa B o N-acetilglucosamina-4-Sulfatasa ocasionando acúmulo de dermatán sulfato. Cuenta además con dos subtipos de presentación; rápidamente progresiva (afectación multisistémica rápida) y de progresión lenta. Se estima una incidencia de 1 en 248,000 a 1 en 300,000 recién nacidos vivos con una frecuencia de 2-4% de todas las mucopolisacaridosis. [11]. Las características clínicas no son presentadas al nacimiento; sin embargo, ocasionalmente pueden presentar dolicocefalia, frente amplia y anomalías espinales. El diagnóstico se establece cuando la actividad enzimática es <10% del límite inferior normal, mediante cultivo de fibroblastos y aislamiento en leucocitos. Con un periodo de presentación variable, la edad al diagnóstico oscila entre los 6 meses a 2 años de edad, con las características comunes a los otros tipos: retardo en el crecimiento (con detención en el mismo entre los 6 a 8 años de edad), macrocefalia y macroglosia, obstrucción de vías aéreas con infecciones y otitis recurrentes, fascies infiltrada, hernia umbilical y/o inguinal, opacidad corneal y hepatoesplenomegalia. Las anomalías cardíacas están en relación con el acúmulo de dermatán sulfato en diferentes vasos sanguíneos y válvulas cardíacas (principalmente mitral y aorta) con predominio de estenosis y además de tendencia progresiva, reportando en algunos casos la presencia de crecimiento auricular y de peor pronóstico conforme avanza la edad. La morbimortalidad dependerá del tipo presentado, siendo la expectativa de vida mayor para la forma de progresión lenta, que incluso puede llegar hasta los 40-50 años de edad [11].

Finalmente, la menos frecuente, el tipo VII o *Síndrome de Sly*, se transmite de forma autosómica recesiva, debida a un déficit de enzima β - Glucuronidasa implicada en la degradación de dermatán sulfato y heparán sulfato, abarcando un amplio espectro en cuanto a severidad clínica (desde formas leves y graves); reportándose más de 12 mutaciones en el gen de β -glucuronidasa. Su inicio es temprano y con un curso semejante al *síndrome de Hurler* (Tipo I), hernias umbilicales e inguinales, retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor, anomalías esqueléticas, opacidad corneal. El diagnóstico se realiza corroborando la deficiencia de la enzima en cultivo de fibroblastos, en suero o leucocitos [12]. Mostrando al igual que los otros tipos la presencia de

compromiso multisistémico por depósito de glucosaminoglucanos, sin existir aún estudios que reporten la principal afectación cardiológica.

Una vez revisado el origen y presentación clínica de los distintos tipos de Mucopolisacaridosis, podemos resumir que en la literatura mundial se reporta, como patología cardíaca asociada a estas enfermedades, anormalidades anatómicas y funcionales de las válvulas cardíacas con predominio de afectación mitral, seguida de compromiso valvular aórtico, tricuspídeo y pulmonar en orden de frecuencia; hipertrofia miocárdica, cuerdas tendinosas engrosadas y estrechamiento de arterias coronarias, teniendo así un impacto relevante en la evolución clínica. Para definir este compromiso cardiológico es importante recordar las implicaciones clínicas presentadas en cada una de las patologías cardíacas cuyo hallazgo fue más frecuente en la literatura mundial; por una parte, la Miocardiopatía fue definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1996 como miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, miocardiopatía restrictiva y miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho [16]. Debido a que la miocardiopatía hipertrófica es la forma reportada en los pacientes con mucopolisacaridosis, es importante recordar que la Miocardiopatía hipertrófica en pediatría se ha considerado un reto para el cardiólogo pues su diagnóstico y tratamiento no son fáciles debido a la gran diversidad de manifestaciones clínicas o ausencia de las mismas. Esta diversidad como consecuencia de la presencia y modo de combinarse con otros elementos clínicos como: 1) grado y localización de la hipertrofia ventricular, 2) grado de obstrucción al tracto de salida ventricular, 3) grado de insuficiencia mitral, 4) presencia de isquemia miocárdica, 5) presencia de diversas arritmias, 6) grado de disfunción diastólica, 7) progresión al fallo contráctil y 8) posibilidad de sufrir endocarditis infecciosa [14]. Independientemente de estos acompañantes, la miocardiopatía hipertrófica puede presentarse de manera asintomática, con disnea, angina o muerte súbita. Inicialmente esta afectación cardíaca se clasificó como forma Primaria (Familiar o Clásica) causada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas de la sarcómera y; la forma Secundaria por enfermedades metabólicas (como el caso de los pacientes con enfermedades de depósito), endocrinológicas o pertenecientes a síndromes generalizados, con una presentación más tardía (alrededor de los 4 años de vida) [15]. De manera característica, la miocardiopatía hipertrófica evoluciona con disminución en el tiempo de llenado rápido ventricular por retardo en la relajación y apertura de la válvula mitral, consecuentemente puede cursar con insuficiencia mitral por contacto de la valva septal mitral con el septum interventricular denominado movimiento sistólico anterior (SAM) probablemente debida al “efecto Venturi”, cursando de manera progresiva con disfunción sistólica e incluso progresando a

miocardiopatía dilatada con la sintomatología consecuente a falla cardiaca. El diagnóstico se efectúa con los hallazgos clínicos y complementación mediante Electrocardiograma (ECG) en el que podremos encontrar criterios de hipertrofia hasta en 75-90% de los casos, ondas Q patológicas, alteraciones en la repolarización y prolongación del intervalo QT [15].

El apoyo ecocardiográfico ha tomado un importante auge; algunos autores han establecido que para el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica se requiere una hipertrofia >15mm en algún segmento ventricular, en ausencia de otra causa que lo justifique [14]. No obstante, en casos limítrofes y pediátricos lo correcto es corregir las medidas para la superficie corporal y considerar anormal grosores parietales mayores a 2 desviaciones estándar de la media [14,15,16], siendo característica la afectación de la función diastólica. El tratamiento deberá instaurarse únicamente si hay sintomatología asociada al esfuerzo, debidos a la congestión venosa pulmonar por obstrucción al tracto de salida de Ventrículo izquierdo, recomendándose la utilización de diurético con betabloqueador; si la terapia no funciona, se recomienda el cambio de betabloqueador por un bloqueador de los canales de calcio, con vigilancia estrecha del paciente debido a la vasodilatación empeorando la obstrucción al Tracto de salida del ventrículo izquierdo.

En cuanto a las alteraciones de la conducción se han reportado bloqueo AV completo en pacientes con Síndrome de Sanfilippo Tipo C, las manifestaciones cardiovasculares son muy raras en reportándose muy pocos casos en la literatura, existiendo un reporte de bloqueo AV completo en un paciente con este tipo de enfermedad Lisosomal y ameritando la colocación de marcapaso.

La disfunción diastólica [25] es frecuente en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiaca valvular, cardiomiopatía hipertrofica o restrictiva y en una amplia variedad de enfermedades, especialmente taquicardia e isquemia. La prevalencia es alta en pacientes de edad avanzada y se asocia generalmente, con baja mortalidad, pero alta morbilidad. La fisiopatología de la disfunción diastólica incluye retraso en la relajación miocárdica, el deterioro del llenado ventricular izquierdo y/o aumento de la rigidez ventricular. Estas condiciones provocan un incremento en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y de la presión capilar pulmonar lo que se traduce en congestión pulmonar. El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca diastólica requiere de tres criterios: (1) la presencia de signos o síntomas de insuficiencia cardiaca, (2) fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal o ligeramente reducida (FEVI 50%) y (3) incremento en las presiones de llenado diastólico.

La evaluación de la función diastólica puede realizarse por varios métodos no invasivos (ecocardiograma 2D y ecocardiograma Doppler, Doppler color en modo M, Doppler tisular, IRM cardiaca y ventriculografía con radionúclidos) y técnicas invasivas (micromanometría, angiografía y conductancia)

La ecocardiografía Doppler es el método más útil para la evaluación de la función diastólica. El patrón de flujo transmitral es fácil de determinar y permite clasificar a los pacientes en patrón de llenado normal ($E > A$), en patrón de retraso de la relajación ($S < A$), y patrón restrictivo ($S \gg A$). El pronóstico de la insuficiencia cardiaca diastólica es mejor que el de la insuficiencia cardiaca sistólica

La diástole ventricular izquierda [25] se extiende desde el momento del cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, y su duración suele ser de dos tercios del ciclo cardiaco en reposo (figura 1). Durante el ejercicio, la duración de la diástole se acorta, proporcionalmente, más que la sístole, abarcando un 50% de la duración total. La primera fase diastólica, desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral, constituye el periodo de relajación isovolumétrica. Durante este periodo, la presión intra ventricular disminuye con rapidez antes del inicio del llenado ventricular.

Este abarca tres fases en pacientes con ritmo sinusal. La fase de llenado precoz comienza con la apertura de la válvula mitral, al disminuir la presión intraventricular por debajo del valor de la presión auricular. La segunda fase, o fase de equilibrio, es apreciable en pacientes con función diastólica normal y baja frecuencia cardiaca. Durante esta fase, el volumen ventricular se mantiene constante debido al equilibrio de la presión auriculoventricular

Finalmente, la fase de llenado por contracción auricular depende, como su nombre indica, del aumento en la presión por la contracción auricular

Varios parámetros fisiológicos interactúan en la diástole ventricular, entre estos, los más fundamentales son la relajación y la distensibilidad ventricular, y la contracción auricular

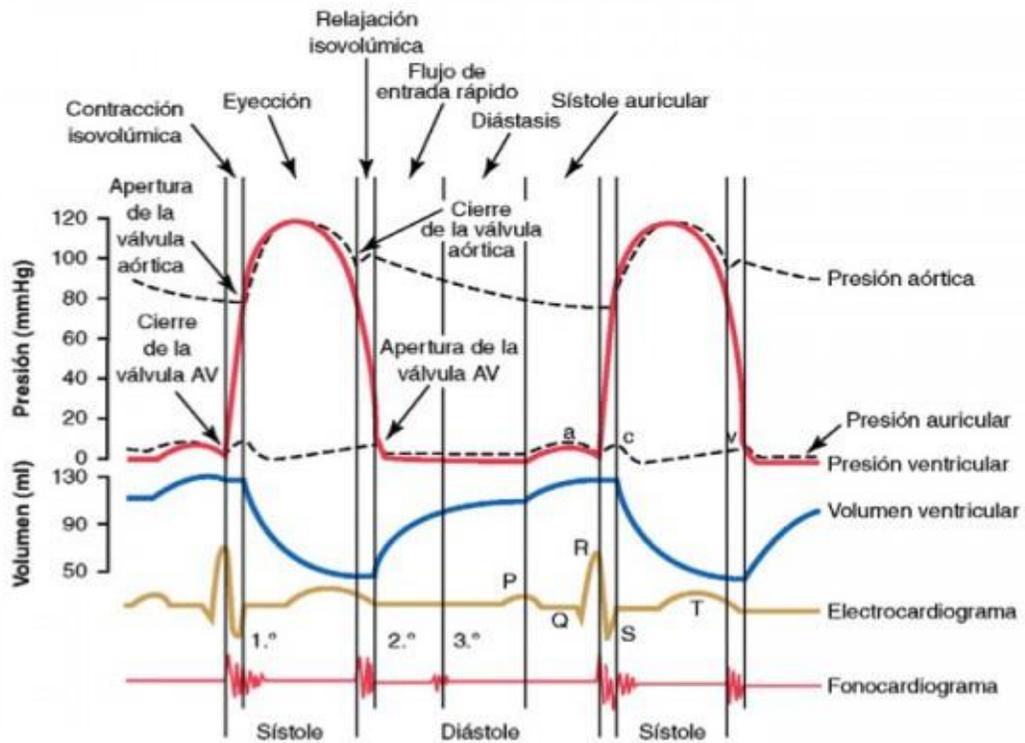


Figura 1. Fases del ciclo cardíaco. Fase 1: relajación isovolumétrica, fase 2: llenado precoz; fase 3: diástasis; fase 4: contracción auricular

FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA DISTOLE

- Relajación ventricular
- Distensibilidad Ventricular
- Contractilidad Auricular
- Presión y volumen de llenado (precarga)
- Presión Arterial (Poscarga)
- Distensibilidad Pericárdica
- Dependencia interventricular
- Presión intra tóraca
- Activación Neurohumoral
- Frecuencia Cardíaca
- Intervalo de Conducción Atrioventricular
- Conducción eléctrica Interventricular

La presencia de disfunción diastólica [27.28.29.30.] juega un papel muy importante en la evolución de las cardiomiopatías, enfermedades valvulares, cardiopatía isquémica y de la cardiopatía hipertensiva, donde se relaciona

directamente con una disminución de la clase funcional y una pobre respuesta en la prueba de esfuerzo.

Se define como disfunción diastólica a la condición en la cual, para mantener gasto cardiaco normal, la presión de llenado se encuentra aumentada. Cuando se habla de disfunción diastólica nos referimos entonces a una enlentecida disminución de presión ventricular, aumento de las tasas precoces de llenado y desaceleración, aumento (mayor pendiente) de la relación presión/volumen y aumento de la viscoelasticidad.

En la insuficiencia cardiaca diastólica no se produce un adecuado volumen minuto con las usuales presiones de llenado ventricular, pese a la presencia de función sistólica normal, siendo necesario entonces incrementarlas para mantenerlo; se eleva por ende la presión auricular izquierda presentando congestión venosa circulatoria pulmonar e hipertensión venosa pulmonar.

Durante la diástole ventricular normal la relajación miocárdica es rápida y completa; el ventrículo acepta sangre del sistema venoso en una cantidad adecuada como para mantener, con una presión media baja, el volumen sistólico y el llenado ventricular.

El ventrículo normal puede aumentar la relajación y el llenado para mantener el volumen sistólico adecuado en un amplio rango de frecuencias cardiacas y de volúmenes de fin de diástole. Cuando la relajación miocárdica y el llenado ventricular están alterados, siendo el ventrículo incapaz de aceptar un adecuado volumen proveniente del sistema venoso, llenarse a baja presión, y mantener el volumen sistólico normal, se desarrolla insuficiencia cardiaca diastólica.

La disfunción diastólica leve puede aparecer síntomas de disnea o fatiga solamente durante el estrés o la actividad física, es decir, cuando la frecuencia cardiaca y el volumen diastólico aumentan.

En sus formas más leves se manifiesta en parámetros ecocardiográficos por un patrón de retardo de relajación y llenado sin elevación de la presión diastólica final y sin síntomas cardiacos. La disfunción diastólica puede ser funcional y transitoria.; caracterizándose por disminución del volumen sistólico, acompañado de aumento del volumen final diastólico. En la disfunción diastólica hay aumento de las presiones de llenado ventricular y aumento de la resistencia ventricular al llenado.

La falla funcional en diástole, puede subdividirse en: patologías de resistencia aumentada al llenado ventricular de origen mecánico externo al miocardio ventricular (pericarditis constrictiva y estenosis mitral). Los casos de resistencia aumentada al llenado ventricular de origen intrínseco del miocardio (HV, fibrosis, isquemia, miocardiopatías infiltrativas como en el caso de pacientes con mucopolisacaridosis).

La disfunción diastólica puede presentar varios grados de alteraciones en una o varias de estas, así como manifestar síntomas que oscilan entre una ligera disnea de esfuerzo y un edema pulmonar y periférico.

La distensibilidad depende de la relación entre el «estiramiento» de la fibra miocárdica y el «estrés» (fuerza aplicada por superficie). Dicha relación resulta afectada por la relajación activa de los sarcómeros y por el contenido relativo de fibras elásticas y colágenas en el tejido conectivo. Estas fibras determinan el tamaño y la forma anatómica del ventrículo izquierdo, y forman la matriz que permite convertir el acortamiento y alargamiento de las fibras musculares en cambios de presión.

La fuerza requerida para estirar las fibras es baja inicialmente, explica que, aun en sujetos normales, la sobrecarga excesiva de volumen puede resultar en el desarrollo de fallo cardíaco. La distensibilidad del ventrículo izquierdo (Cv) puede disminuir:

a) Al reducirse la elasticidad (El) tisular debido al aumento en la densidad de las fibras colágenas en respuesta a factores humorales (angiotensina, noradrenalina, etc.).

b) Al aumentar el grosor parietal, como ocurre de manera habitual en respuesta a la elevación crónica en la presión arterial.

El grosor de la pared ventricular es un parámetro importante en el estudio de la función diastólica y se encuentra anormalmente aumentado en las cardiomiopatías hipertróficas y restrictivas. Debido a la relación entre la distensibilidad ventricular (Cv) y el grosor de la pared ventricular (h), en ventrículos con diámetro normal y grosor aumentado, la distensibilidad disminuye aun cuando la elasticidad (El) tisular es normal.

Hemodinámicamente, la distensibilidad ventricular puede definirse como la relación entre el cambio de volumen y el cambio de presión (dV/dp), o como la constante de volumen ventricular (volumen requerido para aumentar la presión ventricular por un factor de e, 2,718, Vvk).

La función auricular izquierda [27.28.] depende de su precarga, poscarga y contractilidad. La precarga auricular (volumen auricular al final de la fase de llenado ventricular temprano) afecta directamente a la fuerza de contracción auricular, de acuerdo con la ley de Starling: el volumen determina el estiramiento de las fibras musculares, el cual, a su vez, determina directamente el acortamiento y, por tanto, el volumen de eyección auricular.

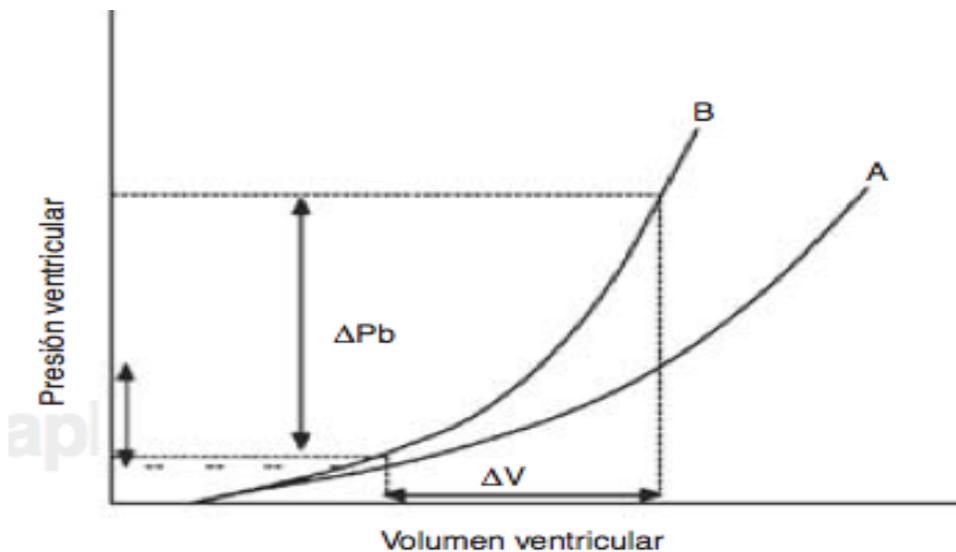


Figura 2. Distensibilidad ventricular en un sujeto normal (A) comparado con un sujeto con disfunción diastólica (B).

Tomada de: García MJ. Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. Rev Esp Cardiol 2003;56:396-406.

En pacientes con relajación ventricular anormal o incompleta debido a elevación de la frecuencia cardíaca o a bloqueo de primer grado, el volumen de precarga auricular se encuentra aumentado, lo que conlleva a un volumen de eyección auricular mayor. Este mecanismo permite mantener el gasto cardíaco en pacientes con alteraciones de la relajación ventricular, sobre todo durante el ejercicio. Por tanto, el desarrollo de fibrilación auricular puede conllevar una disminución del gasto cardíaco y la aparición de síntomas congestivos en estos sujetos. La distensibilidad ventricular constituye la postcarga de la aurícula izquierda. [32,33],

La contracción auricular es inefectiva cuando la Cv está reducida, debido a que parte del volumen de eyección auricular va en dirección retrógrada al no existir válvulas en las venas pulmonares. Varios factores que afectan a la contractilidad ventricular, como la sobrecarga crónica de volumen y presión, pueden igualmente afectar a la contractilidad auricular. [29,30] La relajación de las fibras musculares cardíacas resulta en un descenso súbito de la presión en el ventrículo izquierdo. La velocidad a la que disminuye la presión durante el

periodo de relajación isovolumétrico refleja directamente la velocidad de relajación de las fibras musculares. [.31.34]

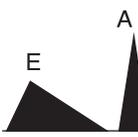
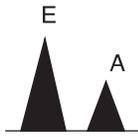
	Normal joven	Normal joven	Normal joven	Normal joven	Normal joven
					
E/A	>1	<1	<1	1-1.5	>2
TDE	160-240	160-240	>240	160-200	140-160
TRIS	70-90	70-90	>90	<90	<70

Figura 3. Patrones de llenado del ventrículo izquierdo por Doppler pulsado. E: velocidad máxima de la onda E; A: velocidad máxima de la onda A; TDE: tiempo de desaceleración de la onda E (ms); TRIS: tiempo de relajación isovolumétrica (ms). Tomada de: Martínez L, Almenar L. Técnicas de imagen en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:27F- 45F.

Esta velocidad puede medirse con técnicas invasivas y suele definirse como la velocidad de descenso máxima $(-dP/dt)$ o como el tiempo de la constante de relajación isovolumétrica (τ). En el ventrículo izquierdo, el ápex se relaja con más rapidez y antes que los segmentos medios y basales, causando un efecto de succión. Esta succión ha sido cuantificada invasivamente por medición simultánea de gradientes de presión en varias localizaciones de la cavidad ventricular, y en ventrículos normales se ha demostrado una diferencia apical basal de 1-3 mmHg. Datos preliminares indican que en sujetos normales la succión aumenta durante el ejercicio y en pacientes con fallo cardíaco este incremento predice de manera directa la capacidad aeróbica. Por lo tanto, la relajación ventricular está directamente relacionada con la contractilidad cardíaca es una propiedad activa que emplea energía. La hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y esta energía en forma de adenosin trifosfato (ATP). Dicha energía es requerida para transferir los iones de Ca^{++} del citoplasma de vuelta al retículo sarcoplasmático, reactivando el efecto inhibitorio del complejo troponina - tropomiosina y permitiendo, a su vez, la disociación de los filamentos de actina y miosina. La relajación no sólo depende de la disponibilidad de energía, sino también de la abundancia de los iones de Ca^{++} en el citoplasma. El efecto de la relajación de las fibras musculares cardíacas resulta en un descenso súbito de la presión en el ventrículo izquierdo. La

velocidad a la que disminuye la presión durante el periodo de relajación isovolumétrico refleja directamente la velocidad de relajación de las fibras musculares. Esta velocidad puede medirse con técnicas invasivas y suele definirse como la velocidad de descenso máxima $(-dp/dt)$ o como el tiempo de la constante de relajación isovolumétrica

En el ventrículo izquierdo, el ápex se relaja con más rapidez y antes que los segmentos medios y basales, causando un efecto de succión. Esta succión ha sido cuantificada invasivamente por medición simultánea de gradientes de presión en varias localizaciones de la cavidad ventricular, y en ventrículos normales se ha demostrado una diferencia apicobasal de 1-3 mmHg. Datos preliminares indican que en sujetos normales la succión aumenta durante el ejercicio y en pacientes con fallo cardiaco este incremento predice de manera directa la capacidad aeróbica. Por lo tanto, la relajación ventricular está directamente relacionada con la contractilidad.[25]

Dentro de otras patologías que cursan con disfunción diastólica la hipertensión arterial, la enfermedad coronaria, y la senilidad son las causas más comunes de disfunción diastólica, existiendo otros factores como la diabetes, cardiomiopatía hipertrófica, restrictiva, y dilatada, pericarditis constrictiva

Los factores humorales y las concentraciones circulantes de insulina, se han relacionado con desarrollo de hipertrofia miocárdica y con el incremento de la expresión de colágeno tipo II en la matriz extracelular. La hipertrofia muscular y el aumento en el grosor de la matriz colágena evitan la dilatación progresiva y mantienen estable el estrés parietal, pero, al mismo tiempo, provocan disminución en la distensibilidad.

La fracción de eyección puede estar reducida en pacientes con miocardiopatías restrictivas graves, aunque los volúmenes del ventrículo izquierdo permanecen reducidos. Las aurículas se encuentran característicamente dilatadas. Las causas más comunes de cardiopatía restrictiva incluyen, entre otras, amiloidosis, cardiopatía post-radiación, las distrofias musculares y las alteraciones por depósito este caso de glucosaminoglucanos.

Entre las alteraciones de la disfunción ventricular que no se deben a miocardiopatías primarias o alteraciones secundarias de una cardiopatía isquémica, hipertensiva o valvular, hay que mencionar la miocardiopatía producida por los quimioterápicos. La más conocida es la producida por la doxorubicina (adriamicina), de la que se sabe que una dosis total de 550 mg/m^2 causa miocardiopatía en 30-50% de los pacientes. En estos pacientes, el

ecocardiograma seriado es útil para detectar disfunción sistólica incipiente y establecer la dosis mínima tolerada, siendo la disfunción diastólica la primera manifestación de la afectación miocárdica.[25]

El diagnóstico de disfunción diastólica [25] requiere un estudio cuidadoso de la historia clínica, de un examen físico minucioso y el uso de estudios paraclínicos orientados a valorar inintencionadamente la función sistólica y diastólica del paciente. Actualmente, el ecocardiograma es el método más completo para establecer el diagnóstico y el mecanismo de la función diastólica. El ecocardiograma bidimensional permite detectar la dilatación de la aurícula izquierda y la función sistólica ventricular, contribuyendo a establecer la causa y la cronicidad de la disfunción diastólica. Esta modalidad también permite evaluar la distensión de las venas cavas y hepáticas, siendo útil para estimar la presión auricular derecha.

Valoración de la función diastólica por ecocardiograma. [35.,41]

1. Los perfiles obtenidos mediante el Doppler espectral del flujo transmitral y del flujo de venas pulmonares, así como el Doppler tisular del anillo mitral, permiten la identificación de patrones de alteración de la relajación ventricular y restricción al llenado.

2. La velocidad Doppler anular mitral es un método relativamente nuevo para cuantificar el movimiento longitudinal del ventrículo desde la base al ápex a lo largo del ciclo cardiaco. El cociente entre la velocidad E transmitral y la velocidad anular mitral E (E/E_a) obtiene una buena correlación

3. Doppler tisular: Aplicando el mismo principio

El espectro físico empleado para analizar el flujo sanguíneo, el Doppler puede adaptarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio. En sujetos normales, el Doppler tisular permite obtener una velocidad sistólica (S_m) y diastólica durante el llenado temprano (E_m) y la contracción auricular (A_m). Varios estudios han demostrado una relación directa entre la relajación ventricular y E_m , que también parece estar menos influida por la presión auricular. Este método ha demostrado ser útil para diferenciar la cardiomiopatía restrictiva de la pericarditis constrictiva. De manera similar al modo M color, la onda E_m del Doppler tisular puede usarse en combinación con la onda E del Doppler pulsado transmitral para estimar la presión auricular. [36,39,40]

El volumen en la aurícula al final del llenado temprano aumenta, lo que incrementa, a su vez, el volumen de eyección auricular y, por tanto, la amplitud de A. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación $E/A < 1$ y $EDT > 240$ ms. El patrón de relajación lenta es común en sujetos normales de edad avanzada y en pacientes con cardiomiopatía hipertensiva, hipertrófica e isquémica. Estos pacientes con frecuencia presentan pocos síntomas en reposo, pero presentan un gasto cardíaco reducido durante el ejercicio. El patrón de relajación lenta suele asociarse en la exploración física a la presencia de un galope auricular S4. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m < 8$ cm/s. [35, 38,41]

• **Patrón de llenado pseudonormal:** A medida que la disfunción diastólica avanza, el gasto cardíaco disminuye lo que, a su vez, resulta en una reducción de la excreción renal de sodio y agua y en el incremento de la presión auricular izquierda. Ésta, a su vez, produce cambios en el patrón de llenado mitral en dirección opuesta a los cambios ejercidos por la relajación anormal. El tiempo de relajación isovolumétrica se acorta, ya que la presión auricular elevada adelanta el momento de apertura mitral. La amplitud de E aumenta, mientras que A disminuye debido a la reducción

1. Patrón ecocardiográfico de llenado normal:

2. El patrón Doppler normal de llenado ventricular se caracteriza por una E prominente, con aceleración rápida y con desaceleración gradual. La amplitud de la onda E está determinada por la rápida relajación. La onda A es de menor proporción debido al bajo volumen auricular al final de la fase de llenado temprano y, por tanto, $E/A > 1$. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (v_p) > 45 cm/s, y en el Doppler tisular, $E_m > 8$ cm/s.

3. Patrones ecocardiográficos de disfunción diastólica:

4. **Patrón de relajación lenta:** Al disminuir la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas, la amplitud de E se reduce. Debido a que la contracción auricular comienza antes de que la relajación ventricular se complete, el volumen en la aurícula al final del llenado temprano aumenta, lo que incrementa, a su vez, el volumen de eyección auricular y, por tanto, la amplitud de A.

El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación $E/A < 1$ y $EDT > 240$ ms. El patrón de relajación lenta es común en sujetos normales de edad

avanzada y en pacientes con cardiomiopatía hipertensiva, hipertrófica e isquémica. Estos pacientes con frecuencia presentan pocos síntomas en reposo, pero presentan un gasto cardíaco reducido durante el ejercicio.

El patrón de relajación lenta suele asociarse en la exploración física a la presencia de un galope auricular S4. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (vp) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, Em < 8 cm/s.

- **Patrón de llenado pseudonormal:** A medida que la disfunción diastólica avanza, el gasto cardíaco disminuye lo que, a su vez, resulta en una reducción de la excreción renal de sodio y agua y en el incremento de la presión auricular izquierda. Ésta, a su vez, produce cambios en el patrón de llenado mitral en dirección opuesta a los cambios ejercidos por la relajación anormal. El tiempo de relajación isovolumétrica se acorta, ya que la presión auricular elevada adelanta el momento de apertura mitral

La Amplitud de E aumenta mientras que la de A disminuye, debido a la restricción de la distensibilidad ventricular Este patrón es indistinguible del patrón de llenado normal, y es observado con frecuencia en pacientes con cardiomiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva. Ciertas características clínicas y ecocardiográficas ayudan a distinguir el patrón de llenado pseudonormal del normal. Éstas incluyen la presencia de disfunción sistólica u otros hallazgos ecocardiográficos sugestivos de enfermedad cardíaca, como la dilatación de la aurícula izquierda. El flujo en las venas pulmonares suele demostrar una onda reversa de contracción auricular (AR) $> < 150 < 1 \geq 25^* < 45 < 35 \text{ cm/s}$ y ARdur $> \text{Adur}$. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (vp) nado, el tiempo de desaceleración del llenado temprano (EDT) también se acorta debido a la baja distensibilidad ventricular. La amplitud y la duración de A se reducen de manera importan- te y frecuente. Así, no puede detectarse en el patrón de llenado a pesar de haber evidencia de actividad auricular en el electrocardiograma y en el flujo Doppler en las venas pulmonares. El patrón de llenado restrictivo está relacionado con la presencia de síntomas congestivos avanzados, con la detección a la exploración física de galope ventricular S3, así como con un incremento en la mortalidad. El patrón de llena- do restrictivo se caracteriza por una relación E/ A > 2 y EDT $< 150 \text{ms}$. La onda reversa de contracción auricular (AR) es prominente, a menos que la función auricular esté deteriorada. El modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (vp) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, Em < 8 cm/s.

El Ventrículo Derecho tiene una geometría compleja tiene una forma piramidal con tres caras y una base. La base corresponde a la válvula tricúspide y la vía de

entrada del VD y las caras son: la región anterior de la pared libre, la región posterior de la pared libre y el septum interventricular. Esta pirámide puede dividirse en una vía de entrada y un tracto de salida. La vía de entrada comprende: la válvula tricúspide, los músculos papilares, las cuerdas tendinosas y el miocardio trabeculado. El tracto de salida corresponde al infundíbulo. La vía de entrada y el tracto de salida del VD están separados por una banda muscular que corresponde a la cresta supraventricular: y a su vez hay otra banda muscular prominente que atraviesa el VD desde el septum interventricular hasta la pared libre y que corresponde a la banda moderadora.

La pared libre está adosada al tabique interventricular por delante y por detrás y el tabique forma un abultamiento convexo dentro de la cavidad ventricular derecha que le infiere una forma de cuarto creciente en la corte transversa.

El VD se dispone alrededor al ventrículo izquierdo (VI) en forma de "U"; con la vía de entrada ubicada en posición medial con respecto al VI, el ápex ubicado anterior al VI y el tracto de salida ubicado superior a la aorta y al VI.[43]La disposición anatómica de sus paredes y una pared libre delgada le otorgan al VD un alto grado de distensibilidad con la capacidad de albergar grandes volúmenes.[43]El VD puede manejar grandes volúmenes, pero bajas resistencias; la resistencia de la circulación derecha es una décima parte de la circulación sistémica, de ahí que solo requiere un gradiente de perfusión de solo 5 mm Hg para impulsar la sangre a través de la circulación pulmonar.[44] Este requerimiento hemodinámico relativamente bajo permite que el VD de paredes delgadas, bombee sangre a la misma velocidad y volumen que el VI de paredes gruesas. Además la sobrecarga de presión del VD normalmente es impedida por la capacidad del lecho vascular pulmonar de hacer frente a grandes cambios en el flujo sanguíneo, con mínimos cambios de presión. Esto se logra fundamentalmente por el reclutamiento de vasos en las regiones apicales pulmonares.[45]La contracción sistólica del VD utiliza 3 mecanismos: 1. la contracción de sus músculos espiralados 2. la contracción de la pared libre 3. La contracción (compresión) pasiva del VD, que no es más que interdependencia con el VI. Por otra parte la interdependencia ventricular se define como las fuerzas que se transmiten de un ventrículo al otro a través del miocardio y del pericardio y son independientes de efectos circulatorios y neurohormonales. Esta interdependencia se debe a que ambos ventrículos están rodeados por fibras musculares comunes, comparten una pared (septum interventricular) y están envueltos por una "bolsa" común (pericardio).[46,47] La función sistólica del VD depende esencialmente del estado contractil del miocardio y específicamente de las fibras musculares orientadas en el plano

longitudinal; sin embargo, factores extrínsecos como: las condiciones de carga, la función del VI, el pericardio, la perfusión coronaria y la interdependencia ventricular también influyen en la función del VD. Para hablar de la disfunción del VD es necesario recordar que la misma puede deberse a: 1. sobrecarga de presión 2. sobrecarga de volumen 3. isquemia. La sobrecarga de presión del VD que ocurre en los casos de hipertensión pulmonar es consecuencia de alteraciones estructurales y/o funcionales de la vasculatura pulmonar. El VD es muy sensible al aumento de la poscarga y responde de manera poco adecuada a los cambios agudos de presión. [48,49]

Los incrementos crónicos de presión son mejor tolerados por el VD. Este responde alterando su geometría, con hipertrofia de sus paredes y con aumento progresivo de la precarga. La alteración geométrica de la cámara derecha le confiere una forma elíptica similar a la del VI y si los mecanismos compensatorios son inadecuados se produce una progresión hacia la falla de bomba. Habitualmente se desarrolla una insuficiencia tricuspídea temprana y la regurgitación severa es un signo de insuficiencia ventricular derecha avanzada. [50]

La principal causa de falla cardíaca derecha por aumento de la poscarga del VD, es el incremento de las presiones de llenado del VI [51]

La Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica del VD

Para realizar la valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho se deben realizar las proyecciones para la adquisición de imágenes del VD han sido descritas claramente en las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía en conjunto con la Asociación Europea de Ecocardiografía y la Sociedad Canadiense de Ecocardiografía y las proyecciones apicales con un enfoque dirigido al VD. Desde estas proyecciones y con el eco bidimensional (2 D) y modo M, podemos obtener una evaluación cualitativa del tamaño y forma del VD. Existen varias condiciones patológicas que alteran el patrón de movilidad septal; las principales son la sobrecarga de presión y de volumen del ventrículo derecho. En condiciones normales el septum interventricular funciona como parte del ventrículo izquierdo, dirigiéndose durante la sístole hacia el centro de dicha cavidad. Con la sobrecarga de presión del ventrículo derecho, el septum muestra un patrón “aplanado” o verdaderamente “paradójico” dependiendo de la severidad de la sobrecarga. [43,52,53] Para la realización de la estimación de la función sistólica del VI, el cálculo de los volúmenes de fin de diástole (VFD) y de fin de sístole (VFS) del VD nos ayuda a estimar su función. Desde una proyección apical de 4 cámaras, se puede cuantificar el área de fin de diástole

(AFD) y el área de fin de sístole (AFS) del VD y calcular la fracción de acortamiento por áreas con la siguiente fórmula: $AFD - AFS / AFD \times 100$. El valor normal es de 45,9 +/- 7,3 %. Rango: 30 -59. 5%. A través de la fórmula de Simpson modificada podemos estimar el VFD y el VFS del VD y de este modo cuantificar la Fracción de eyección con la misma fórmula que aplicamos para el cálculo de la función sistólica del VI: $VFD - VFS / VFD \times 100$. La principal limitación de los cálculos descritos es que desde las proyecciones apicales no se tiene en cuenta el infundíbulo. La fracción de acortamiento por áreas y la Fracción de eyección (FE) han mostrado su utilidad en la práctica clínica principalmente en pacientes con IC. [53,54] El desplazamiento del anillo tricúspideo, también llamado TAPSE (*tricuspid annulus plane systolic excursion*) es el análogo del MAPSE (*mitral annulus plane systolic excursion*); este último se emplea en la evaluación de la función sistólica del VI. Con estos modos se pueden cuantificar las ondas S' (onda sistólica, positiva), onda E' (diastólica temprana, negativa) y la A' (diastólica tardía, negativa) El valor normal de la onda S' empleando el DTP es de 19,8 +/- 3,5 cm. [55,56] La excursión o desplazamiento del anillo tricúspideo ha mostrado una buena correlación con la FE del VD estimada por medicina nuclear, tanto en individuos sanos, como en pacientes con cardiopatía isquémica y con infarto del VD, es importante señalar que estas medidas son aplicables en pacientes adultos, en niños el TAPSE, se indexa de acuerdo a talla y edad, y la onda S se encuentra estandarizada de acuerdo a una base de datos Cardio Z. [57, 58]. Es importante destacar que, en pacientes post operados de cirugía cardíaca, se puede observar una reducción del TAPSE, aun en ausencia de disfunción del VI o de menor capacidad al ejercicio. Recientes estudios en pacientes que fueron a reparación de la válvula mitral, mostraron una reducción del TAPSE en ausencia de una disminución de la FE del VD, cuantificada por eco tridimensional. Esto nos obliga a tener precaución en la interpretación de este parámetro de función del VD después de la cirugía cardíaca. [59] El dp/dt se estima usando el jet de insuficiencia tricúspidea se pueden ser tanto positivo como negativo del ventrículo derecho. La primera es de utilidad cuando se evalúan pacientes con sobrecargas de presión y de volumen del VD y un valor menor a 220 mm Hg/ seg implica deterioro en la función sistólica del VD. [60] El índice dp/dt/P (donde P es presión sistólica del VD) también se ha visto que es útil para evaluar la función sistólica global del VD, en especial en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha. [61] a fracción de acortamiento de áreas del ventrículo derecho en porcentaje (%) proporciona una estimación de la función sistólica global del VD. Una CAF VD <35% indica disfunción sistólica del VD Los parámetros para la evaluación de la función diastólica del Ventrículo Derecho se obtiene por Doppler pulsado del flujo de entrada tricuspídeo, Doppler tisular del anillo tricuspídeo lateral, Doppler pulsado de las venas hepáticas, y

mediciones del tamaño y colapsabilidad de la VCI. Entre ellos, la relación E/A, el tiempo de deceleración, la relación E/e' y el tamaño de la AD son de los recomendados.

Criterios de cardiopatía hipertrófica

El eco-Doppler cardíaco transtorácico es el método diagnóstico que con más frecuencia permite hacer el diagnóstico de MCH, ya sea por la confirmación de la presunción diagnóstica clínica y/o electrocardiográfica o bien como hallazgo no sospechado. También aporta información sobre la morfología y el tipo de MCH, la función ventricular diastólica y sistólica, la presencia y gravedad de la obstrucción dinámica en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, el grado de insuficiencia mitral, el pronóstico, algunos aspectos fisiopatológicos y sobre la respuesta aguda y crónica a medidas terapéuticas.

El criterio diagnóstico por excelencia es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda que debe ser ≥ 15 mm en alguna región ventricular (20) y que con frecuencia supera los 20 mm de espesor. En algunos pacientes puede ser inferior a los 15 mm; en estos últimos, el diagnóstico de MCH se debe considerar cuando el grosor parietal no puede explicarse por otras causas cardíacas o extracardíacas (hipertensión arterial, estenosis o insuficiencia aórtica, amiloidosis, deportistas o el depósito de glucoesfingolípidos intracelular o enfermedad de Fabry).

Otro hallazgo ecocardiográfico, como es la hipertrofia septal asimétrica definida como relación septum/pared posterior mayor o igual a 13 mm, también está fuertemente asociado con el diagnóstico de MCH. (72) La diferenciación de la MCH del corazón de atleta requiere la integración de información relacionada con el grosor parietal, el patrón y la distribución de la hipertrofia, el tamaño de las cavidades, la evaluación de la función diastólica, el Doppler tisular, la presencia de historia familiar y, en ocasiones, la respuesta al reposo deportivo. (73, 74)

En relación con el pronóstico, la identificación ecocardiográfica de un grosor parietal ≥ 30 mm se considera un factor de riesgo mayor para muerte súbita, principalmente en adolescentes y adultos jóvenes. (75- 77)

El ecocardiograma permite además caracterizar el tipo y la extensión del compromiso hipertrofico ventricular, el cual a menudo es muy variable de un paciente a otro; puede ser de tipo concéntrico y simétrico, septal con obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo o sin ella, apical, de la pared libre del ventrículo izquierdo o bien ventricular derecho. (78, 78 bis)

En algunos casos, la resonancia magnética nuclear permite detectar sectores de hipertrofia subdiagnosticados por la ecocardiografía (3 de 48 casos). (79)

Recientemente, la hipertrofia de un músculo papilar se ha definido como un

espesor diastólico mayor de 11 mm. En el screening de familiares de primer grado de pacientes con MCH se han detectado casos en los que la hipertrofia aislada del músculo papilar precedió al desarrollo del fenotipo de MCH. Se presume que la hipertrofia aislada del músculo papilar podría representar un subtipo de MCH localizada o bien ser el estadio inicial de una MCH. (79) En realidad, poco se sabe sobre el significado clínico de la hipertrofia aislada de un músculo papilar. (79 bis) La ecocardiografía permite además la detección de OTSVI, expresado por la presencia de un movimiento anterior sistólico de la válvula mitral y un gradiente subaórtico de tipo dinámico a dicho nivel, que se puede detectar mediante Doppler color y continuo. La OTSVI se detecta en el 25% de las MCH y puede estar presente en forma basal o bien ser provocado por un esfuerzo físico, por la maniobra de Valsalva o por pruebas farmacológicas (nitrito de amilo) que reduzcan la precarga, la poscarga o bien que aumenten la contractilidad. En todo estudio ecocardiográfico de la MCH, la maniobra de Valsalva está indicada para desencadenar o provocar el aumento de gradiente subaórtico. (80-82) La presencia de un gradiente > 30 mm Hg se considera un factor de riesgo de grado menor para muerte súbita dado su bajo valor predictivo positivo (14) y es un predictor evolutivo independiente de insuficiencia cardíaca; la evaluación con eco de ejercicio permite identificar el componente dinámico obstructivo en el 70% de la población con MCH, lo que convierte a esta modalidad en la forma más adecuada para su detección. (13) Es importante recordar, especialmente si se está definiendo una conducta terapéutica, que pueden coexistir más de un componente obstructivo dinámico o que éste puede estar presente solo a nivel medio ventricular. (83) La insuficiencia mitral acompaña casi siempre a la forma obstructiva, ya que es consecuencia del desplazamiento anterior sistólico de la válvula mitral y su gravedad es variable; en esta situación, el jet casi siempre está dirigido hacia la pared posterior de la aurícula izquierda. (84) Pero también se observa en el 20-30% de las formas no obstructivas. En esta última situación, la regurgitación generalmente es leve y como consecuencia de alguna anomalía propia de la válvula, como prolapso, rotura cordal, calcificación del anillo valvular o rotura de las cuerdas tendinosas (85) o mal posicionamiento de un músculo papilar. La presencia de un jet no dirigido a la pared posterior sugiere algún tipo de anomalía estructural asociada con estos mecanismos.

La presencia de disfunción diastólica detectada mediante Doppler pulsado puede preceder a la etapa sintomática, detectarse aun en ausencia de obstrucción dinámica y en niños es un factor de riesgo para taquicardia ventricular sostenida y muerte. (86) La hipertrofia de los miocitos, la desorganización miofibrilar, la alteración de la geometría ventricular, la isquemia y la fibrosis son los mecanismos responsables de la alteración de la relajación

ventricular, que en algunos pacientes puede alcanzar un patrón de llenado de tipo restrictivo con relación E/A mayor de 2 y tiempo de desaceleración mitral acortado (< 140 mseg). El Doppler tisular permite no sólo evaluar la presencia de disfunción diastólica, sino también establecer el diagnóstico diferencial con la hipertrofia del deportista o del hipertenso. Algunos estudios sugieren que las alteraciones del Doppler tisular anteceden al desarrollo de la hipertrofia en la MCH, por lo cual serían un marcador precoz de la enfermedad. A nivel de la porción lateral del anillo mitral, una onda Sa < 13 cm/seg y una onda e' < 14 cm/seg tienen 100% de sensibilidad con especificidades de 93 y 90% respectivamente para identificar a los individuos con mutación positiva sin HVI. De la misma manera, una onda Sa septal < 12 cm/seg y una onda e' septal < 13 cm/seg tienen 100% de sensibilidad y especificidad del 90%". (7) La evaluación de la función sistólica con Doppler tisular también muestra alteraciones significativas con clara reducción de la velocidad de la onda s'tisular a nivel septal, alteración presente incluso en ausencia de hipertrofia y que es campo de estudio para el diagnóstico preclínico y los diagnósticos diferenciales de esta entidad. (90, 91) La evaluación seriada de la función ventricular sistólica también es un parámetro de seguimiento, ya que una pequeña proporción de pacientes evoluciona en una etapa tardía a la disfunción sistólica con adelgazamiento parietal y dilatación ventricular, con desarrollo de una fase final de insuficiencia cardíaca congestiva. (81, 92, 93) Por otra parte, es importante señalar que los índices de función ventricular eyectivos no son útiles para definir el compromiso del estado contractil en esta entidad. La deformación miocárdica sistólica (strain sistólico) se ve comprometida en la MCH y en distintos trabajos se ha demostrado que su evaluación es de utilidad en el diagnóstico diferencial entre MCH no obstructiva e hipertrofia hipertensiva, (94, 95) ya que todos los componentes del strain sistólico (longitudinal, transverso, circunferencial y radial) están disminuidos en comparación con el control. (96) Dado que la MCH es una enfermedad que se transmite en forma autosómica dominante, con un nivel elevado de penetrancia en la mayoría de sus formas, debe indicarse la evaluación ecocardiográfica a todos los familiares de primer grado. (82, 97) En los niños menores de 12 años, la evaluación sólo se indica frente a la aparición de síntomas, cuando la historia familiar de MCH incluye factores de alto riesgo o bien cuando sea un participante de deportes competitivos. La mayoría de las MCH se desarrollan entre los 12 y los 18 años, por lo cual se aconseja comenzar la evaluación ecocardiográfica durante esta etapa y repetirla anualmente; en los mayores de 21 años la reevaluación se aconseja cada 5 años. La ecocardiografía transesofágica es de utilidad adicional para la aproximación transtorácica en los pacientes con mala ventana ecográfica, para completar la evaluación de mecanismos complejos de

regurgitación mitral o durante los procedimientos terapéuticos de alcoholización septal y miomectomía. En esta última condición se han comunicado la detección de nuevas alteraciones en el 17% de los casos y modificaciones de la conducta intraoperatoria en hasta el 9% de los casos. (98) La ecocardiografía de contraste constituye un apoyo fundamental para el tratamiento de la MCH con gradiente subaórtico dinámico, mediante ablación septal con infusión de etanol. Permite delimitar con precisión, previamente a la infusión, la extensión del territorio vascular correspondiente a la arteria septal que será tratada y determinar así la extensión del infarto, ya que se debe recordar que estamos en presencia de un infarto programado, pero no controlado. Además, como la anatomía de las perforantes septales es totalmente variable de paciente a paciente, (99) la utilización del contraste ha reducido el tiempo del procedimiento, la cantidad de alcohol inyectado, el tamaño del infarto y ha mejorado el éxito del procedimiento (100) con reducción de las complicaciones, como el bloqueo auriculoventricular con requerimiento de implante de marcapasos definitivo. (101-103) La ecocardiografía y el Doppler han demostrado que son de gran utilidad en el seguimiento alejado luego de los procedimientos terapéuticos como la alcoholización septal al documentar reducciones progresivas de los gradientes a lo largo del tiempo con disminución de los espesores parietales.

La segunda cardiopatía reportada en los pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis es la afectación valvular predominantemente mitral. Mediante la ecocardiografía bidimensional es posible valorar todo el aparato valvular mitral y tricúspideo, la estructura de la válvula aórtica y su raíz, así como la válvula pulmonar. Mediante ecocardiografía Doppler es posible valorar el aspecto funcional. En los pacientes con diagnóstico de enfermedad de depósito lisosomal (Mucopolisacaridosis) no ha sido determinada aún la causa de la afectación valvular existiendo pocos estudios que aborden la valvulopatía asociada a enfermedades de depósito, sin embargo la escasa literatura mundial reporta una mayor incidencia de insuficiencia mitral, seguida por insuficiencia aórtica o bien una combinación de las mismas; rigidez mitral y/o aórtica; en menor grado estenosis mitral y/o aórtica como parte de las valvulopatías asociadas [17]. Basado en el estudio retrospectivo publicada en Taiwán realizado entre 2000 y 2012, con un total de 60 pacientes, con Mucopolisacaridosis, donde se analizaron los estudios ecocardiográficos y electrocardiográficos, de acuerdo a los tipos de Mucopolisacaridosis, se reporta hipertrofia ventricular del septum (55%) hipertrofia septal asimétrica (42%), y prolapso de la válvula mitral (33%). Miocardiopatía dilatada en estos pacientes es infrecuente. En pacientes con diagnóstico de MPS I, II, IV, la afección cardiovascular más frecuente fue la estenosis e insuficiencia valvular [22]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes portadores de Mucopolisacaridosis (errores innatos del metabolismo secundarios a defectos enzimáticos) quienes producen un acumulo lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos (GAG), provocando consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas. La esperanza de vida de muchos pacientes esta limitada a causa de las manifestaciones cardiacas comprometiendo la función ventricular tanto sistólica como diastólica (cardiopatía hipertrófica e insuficiencias valvulares) La UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS es una unidad de referencia nacional; lugar donde se establece el Diagnostico de Mucopolisacaridosis, en cualquiera de sus tipos, y se realiza el protocolo de atención y seguimiento integral sobre la afectación sistémica que cursan.

El Servicio de Cardiología Pediátrica de Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS participa en la clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales contando con un número considerable de pacientes para conocer cual es la principal falla cardiovascular y su repercusión en el pronóstico de la enfermedad y brindar la información necesaria para mejorar la atención adecuada y oportuna de estos pacientes.

Esto nos lleva a formular las siguientes preguntas:

¿Cuál es la incidencia de falla sistólica o diastólica en pacientes con diagnóstico de Mucopolisacaridosis en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social?

¿Cuáles son los parámetros ecocardiográficos para medir la función ventricular que están más alterados en pacientes que cursan con Mucopolisacaridosis en la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” del Instituto Mexicano del Seguro Social?

¿Qué son las válvulas principalmente afectadas encuentran afectadas relacionadas con género y grupo etario?

¿Con qué frecuencia se presenta la miocardiopatía Hipertrófica en pacientes con Mucopolisacaridosis?

JUSTIFICACIÓN

Las Mucopolisacaridosis independientemente del tipo de presentación tienen repercusión a nivel cardiovascular a mediano y largo plazo; es relevante conocer las alteraciones cardiológicas, así como en la función sistólica y diastólica biventricular en pacientes en este tipo de pacientes.

Por lo tanto, es importante la realización de este protocolo ya que puede contribuir a conocer la incidencia de las alteraciones en la función sistólica y diastólica, en pacientes que cuentan con el diagnóstico establecido de Mucopolisacaridosis, ya que no existen estudios similares a nivel nacional; y así normar intervenciones en este tipo de pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la Incidencia de valvulopatías y miocardiopatía hipertrófica, así como la falla sistólica y diastólica en pacientes con enfermedades de depósito lisosomal en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

OBJETIVO SECUNDARIO.

1. Identificar cuáles son los parámetros ecocardiográficos alterados utilizados para medir función diastólica y sistólica tanto derecha como izquierda en pacientes portadores de Mucopolisacaridosis referidos a esta UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza" del IMSS.
2. Establecer con que tipo de disfunción ventricular cursan los pacientes con Mucopolisacaridosis.
3. Establecer un pronóstico a largo plazo en los pacientes con mucopolisacaridosis.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

“La incidencia de falla sistólica y diastólica en pacientes con Mucopolisacaridosis en nuestro medio es igual a la reportada en la literatura mundial”

MATERIAL Y METODOS

Diseño. No experimental

Tipo de estudio. Observacional, Descriptivo, Transversal, Prospectivo

GRUPO DE ESTUDIO

El estudio se realizará en pacientes valorados por el Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Unidad Médica de Alta Especialidad "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social en un periodo comprendido entre mayo del año 2018 a junio de 2019

CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN.

1. Pacientes entre los 0 y 15 años de edad con Diagnóstico de Mucopolisacaridosis en un periodo comprendido entre mayo del 2018 a mayo del 2019.

NO INCLUSIÓN.

1. Pacientes que no se encuentren en el rango de edad establecido.
2. Expedientes extraviados
3. Datos incompletos
4. Pacientes que cuenten con diagnóstico de otras enfermedades de depósito metabólicas.

TIPO DE MUESTREO.

1. Consecutivo

TAMAÑO DE LA MUESTRA

1. Todos los pacientes pediátricos que cuenten con el diagnóstico de Mucopolisacaridosis.

Metodología. - Por el médico de base y residente de Cardiología Pediátrica de 6° año, se revisará a los pacientes que cuenten con el diagnóstico de Mucopolisacaridosis que hayan sido referidos al Servicio de Cardiología Pediátrica durante el tiempo estipulado y de los que cumplan con los criterios de inclusión, para la realización de ecocardiograma de control, sus datos se vaciarán en hoja especial de recolección de datos. (ver Anexo 1).

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE

DISFUNCION SISTOLICA:

DEFINICION CONCEPTUAL: La disfunción sistólica se produce por la pérdida de la capacidad contractil del corazón, disminuye la fracción de expulsión ventricular y el gasto cardíaco. El corazón es entonces incapaz de expulsar el mismo volumen de sangre que le llegó desde las aurículas y en consecuencia se reduce la dilatación de las cavidades ventriculares y la congestión venosa pulmonar.

DEFINICION OPERACIONAL. - El diagnóstico se establece por ecocardiografía realizado por un experto cardiólogo pediatra con un equipo eco cardiográfico y un transductor de alta frecuencia (4 MHz lactantes y pre-escolares, 8MHz para escolares) en ejes corto de los grandes vasos, largo para esternal izquierdo y apical de 5 cámaras; anotado en el expediente.

ESCALA DE MEDICIÓN. - Categórica nominal dicotómica.

INDICADORES. - Presente o ausente.

DISFUNCION DIASTOLICA:

DEFINICION CONCEPTUAL: Se refiere a las alteraciones miocárdicas o extracardiácas que producen impedimento de grado variable al llenado del corazón, que pueden llegar a producir elevación de la presión intraventricular sin aumento del volumen diastólico y que coinciden con una fracción de expulsión normal.

DEFINICION OPERACIONAL- El diagnóstico se establece por ecocardiografía realizado por un experto cardiólogo pediatra con un equipo ecocardiográfico y un transductor de alta frecuencia (4 MHz lactantes y pre-escolares, 8MHz para escolares) en ejes 4 cámaras, eje de 2 cámaras, eje largo para esternal izquierdo anotado en el expediente.

ESCALA DE MEDICIÓN. - Categórica nominal dicotómica.

INDICADORES. - Presente o ausente

VARIABLE INDEPENDIENTE

ENFERMEDAD DE DEPÓSITO LISOSOMAL (MUCOPOLISACARIDOSIS)

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Grupo de enfermedades genéticas con herencia mendeliana, cada una de ellas causada por deficiencia de diferentes enzimas lisosómicas implicadas en la degradación de glucosaminoglucanos y cuya clasificación se basa en subgrupos alfanuméricos y su epónimo. Con características variables, multisistémicas y progresivas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se revisará expediente de cada paciente y se contará hasta la captura de datos finales

EDAD

DEFINICIÓN CONCEPTUAL. - Tiempo en que una persona ha vivido, contando a partir del nacimiento.

DEFINICIÓN OPERACIONAL. - Se tomarán del expediente y se contará hasta la captura de los datos finales.

ESCALA DE MEDICIÓN. - Cuantitativa discreta

INDICADORES: Años y meses

SEXO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL. - Clasificación en masculino o femenino basada en numerosos criterios entre ellos las características anatómicas y cromosómicas, lo que permite se asigne un género.

DEFINICIÓN OPERACIONAL. - Se tomará del expediente

ESCALA DE MEDICIÓN. - Categórica nominal dicotómica

INDICADORES: Masculino o femenino

SEXO MASCULINO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL. - Se refiere al género masculino con características anatómicas y cromosómicas bien definidas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL. - Se tomará del expediente clínico.

ESCALA DE MEDICIÓN. - Categórica nominal.

INDICADORES. - Presente o ausente

SEXO FEMENINO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL. - Se refiere al género femenino con características anatómicas y cromosómicas bien definidas.

DEFINICIÓN OPERACIONAL; Se tomará del expediente clínico. ESCALA DE MEDICIÓN. - Categórica nominal dicotómica

INDICADORES. - Presente o ausente

VARIABLES UNIVERSALES

NOMBRE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	FUENTE DE INFORMACIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	Cuantitativa ordinal	Ordinal	De 1m-16 años	Expediente
GÉNERO	Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer	Cualitativa dicotómica	Nominal	Masculino y Femenino	Expediente

PLAN DE ANÁLISIS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO.

Fue un estudio descriptivo, prospectivo. Se utilizará estadística descriptiva para caracterizar a la población, Para la comparación de variables categóricas, se realizó una comparación de proporciones mediante prueba exacta de Fisher por el número de observaciones, considerando significativo un valor de $P < 0.05$. Para la asociación de variables no paramétricas se usó Test de Kruskal Wallis.

METODOLOGIA

Al servicio de Cardiología Pediátrica se solicitan las interconsultas a pacientes con Enfermedad de Depósito Lisosomal (Mucopolisacaridosis) realizándose estudio ecocardiográfico bidimensional en Doppler color modo pulsado y continuo, tisular.

La información se capturó en la hoja de recolección datos (Anexo no.2) diseñada para este estudio, donde se reportó ficha de identificación del paciente, tipo de mucopolisacaridosis diagnosticada los hallazgos ecocardiográficos este último se realizó con el equipo de ecocardiografía Phillips IE33 y con el cual se realizó: evaluación de dimensiones en cavidades cardiacas, medición de pared libre y septum interventricular, valoración de anatomía y competencia valvular (mitral, tricúspidea, aórtica y pulmonar; en caso de hallazgo de afectación valvular (estenosis y/o insuficiencia) se procedió a la valoración ecocardiográfica bidimensional y por ecocardiografía Doppler para su estadificación registrándose también en la hoja de recolección de datos.

Para la determinación de miocardiopatía hipertrófica se realizó determinación del índice Z (media estándar para la superficie corporal) para la superficie corporal mediante el programa app.parameterz.com: Z-Scores for Pediatric Echocardiography, considerando miocardiopatía hipertrófica cuando eran mayores a 2 desviaciones estándar y valorando la masa ventricular izquierda de acuerdo a la superficie corporal y registrando en su respectiva hoja de recolección de datos.

La evaluación a nivel valvular se realizó de manera individualizada, evaluando de manera bidimensional la estructura y tamaño del anillo, así como el estado de las valvas, considerando displasia valvular al engrosamiento y deformidad de

las valvas. En los casos en que se evidenció insuficiencia mitral se procedió a estadificar de acuerdo a lo siguiente:

Insuficiencia Mitral; estimación de la severidad de la insuficiencia mitral según el método simplificado basado en el flujo de convergencia proximal propuesto por Moya y cols estadificando como leve, moderada y severa.

Estenosis Mitral; por área en leve 1.6-2cm², moderada 1.1-1.5cm², Severa ≤ 1 cm². Por gradiente a través de la válvula en leve 8- 10mmHg, Moderada 10-15mmHg y Severa >15mmHg, finalmente por tiempo de hemipresión en Leve 110-147mseg, Moderada 148-219mseg y Severa >220mseg.

2. Insuficiencia aórtica por área de jet grado I <2cm², grado II 2.5cm², grado III 5-10cm² y grado IV >10cm².

3. Estenosis aórtica; por área en leve >1.5cm², moderada 1.1-1.5cm², severa <0.75cm², por gradiente transvalvular medio en leve <30mmHg con velocidad <3m/seg, moderada 30-50mmHg con velocidad 3-4m/seg y severo >50mmHg con velocidad >4.5m/seg.

4. Se evaluó la insuficiencia tricúspidea, no sin antes recordar que en pacientes pediátricos es normal encontrar insuficiencias tricúspideas leves, por lo que únicamente se consideró patológico la presencia de alteraciones a nivel anatómico o insuficiencias valvulares moderadas a severas, las cuales también pueden evidenciarse como acompañantes de Hipertensión Pulmonar de origen pulmonar. Registrando todos los hallazgos en la hoja de recolección de datos.

5. Se realizó evaluación de la función ventricular derecha e izquierda tanto diastólica como sistólica TAPSE, MAPSE, FAVD, índice de TEI, derecho de izquierdo, patrón E/A mitral y tricúspideo.

CONSIDERACIONES ETICAS

El tipo de estudio que se realizará no conlleva ningún procedimiento invasivo, por lo cual consideramos que de acuerdo a lo establecido por la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo cuarto publicado en el diario oficial de la federación el día 6 abril 1990, la declaración de Helsinki 1964, Venecia 1983, Hong Kong 1989 sus modificaciones Tokio 1995, no es necesario realizar carta de consentimiento informado de parte de los familiares o los pacientes, ya que el estudio solamente será con revisión de expedientes y de cualquier forma la identidad de los pacientes será respetada.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS

Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez. Asesor

Dr. Francisco Elías Torres de La Riva. Co Asesor.

Dra. Estela Ramirez

Dra. Gabriela Bahena Mier Médico Residente de 2º. Año de Cardiología
Pediátrica. Revisor de expedientes y recolector de información.

RECURSOS

MATERIALES

	Sacapuntas
Hojas de papel color blanco	Expedientes clínicos
Lápiz	PC HP G42-283LA Notebook
Pluma	Impresora LaserJet 1110c
Goma	Software: Microsoft Word, Microsoft

RECURSOS FINANCIEROS

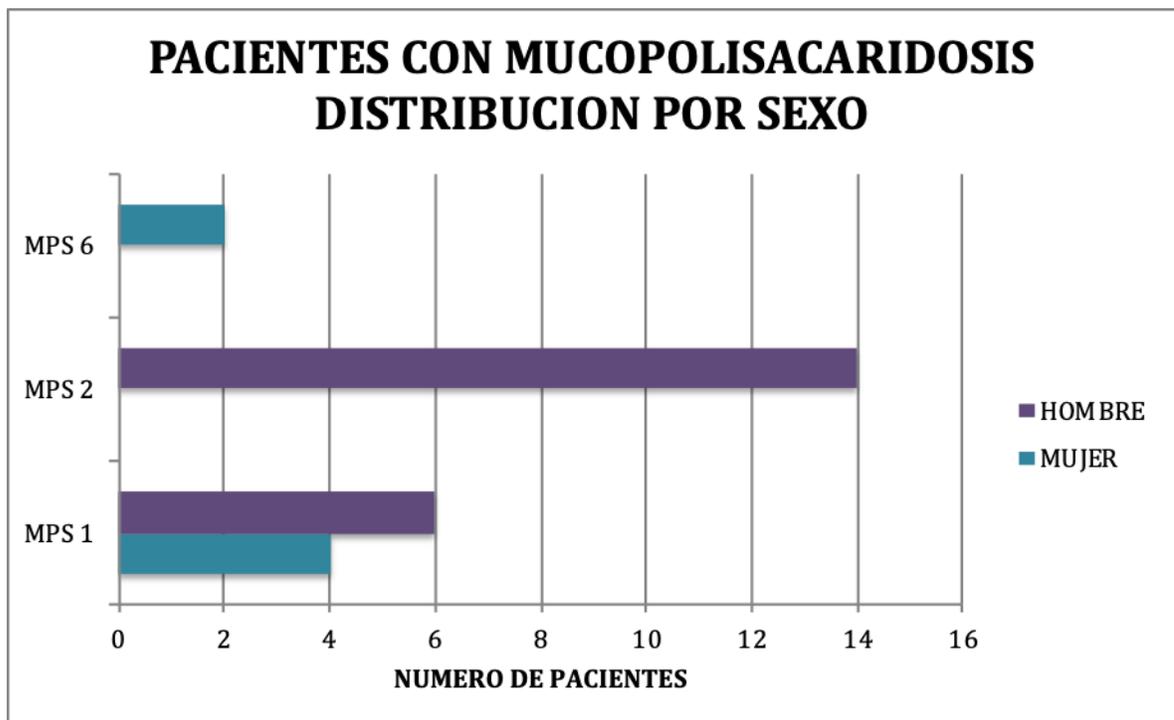
Serán proporcionados por el investigador

FACTIBILIDAD

El servicio de cardiología pediátrica, cuenta con una base de datos de sus pacientes con la cual se llevará a cabo el trabajo propuesto.

RESULTADOS

Durante un periodo de mayo de 2018 al periodo de mayo de 2019 fueron enviados a valoración pacientes pertenecientes a la Clínica de Enfermedades de depósito lisosomal. Se realizó evaluación cardiológica integral de 32 pacientes; de los cuales solo se incluyeron en el estudio 26 pacientes con diagnóstico definitivo de Mucopolisacaridosis de los tipos I, II, VI; no se diagnosticó paciente alguno con los tipos III (*Síndrome de Sanfilippo*) o VII (*Síndrome de Sly*). De la muestra incluida en el análisis se reportaron 20 pacientes masculinos (76%) y 6 pacientes femeninos (24%) ver gráfica 1.



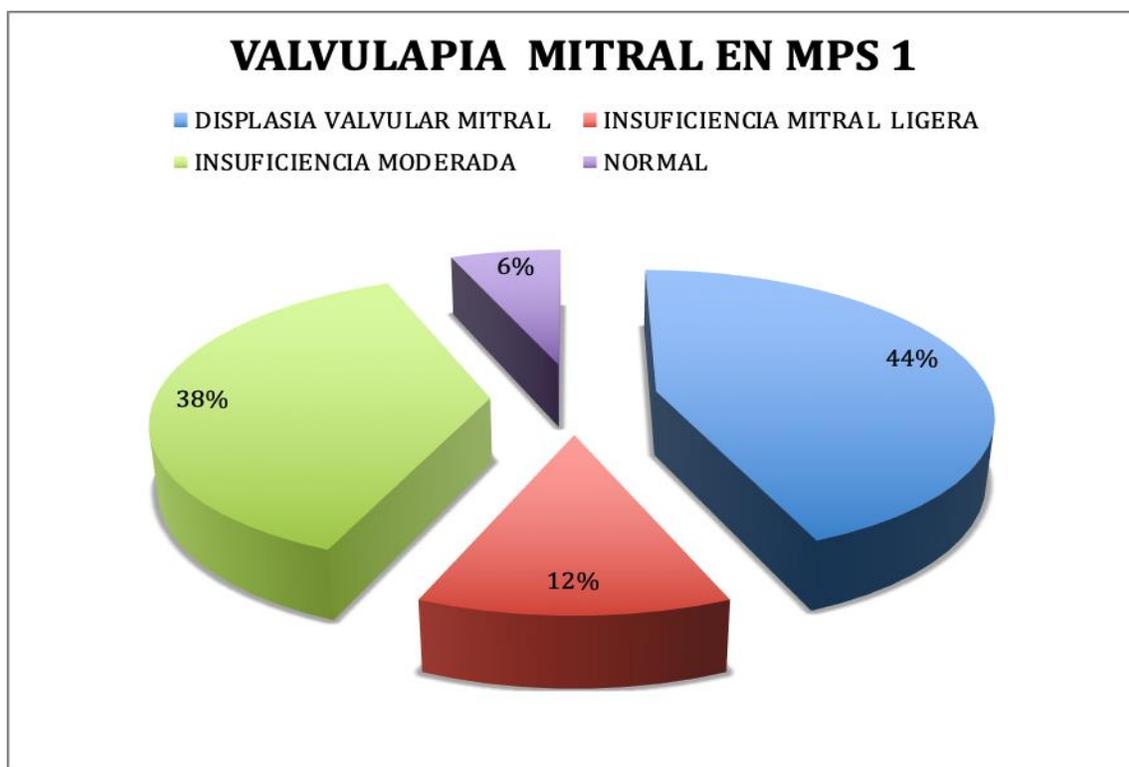
Grafica 1. Distribución de tipo de Mucopolisacaridosis y género.

La distribución por tipo de mucopolisacaridosis fue: Tipo I *Síndrome de Hurler-Scheie* (38%), Tipo II *Síndrome de Hunter* 53%, y Tipo VI *Síndrome de Maroteaux-Lamy* corresponde al 6% de los pacientes.

INSUFICIENCIA MITRAL.

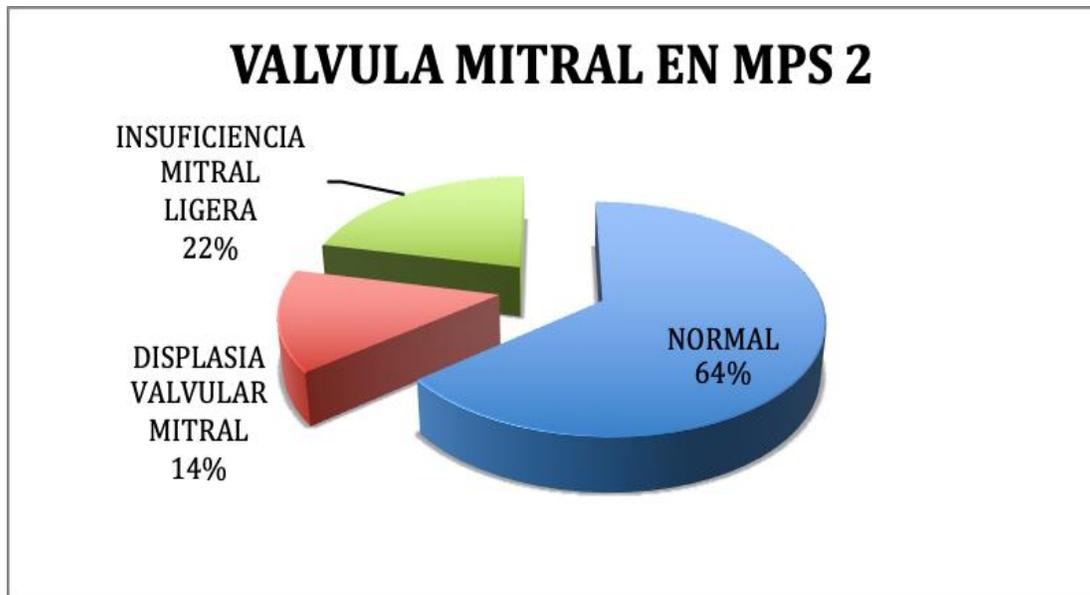
Dentro de esta serie se diagnosticaron 17 de los 26 pacientes con afectación en la válvula mitral, con una media en edad de 7 años.

De los 26 pacientes 10 corresponden MPS 1, cursan con displasia valvular mitral 7 (44%), insuficiencia mitral ligera 2 pacientes correspondientes al genero femenino (12%), 6 pacientes masculinos cursan con insuficiencia mitral moderada (38%) y un paciente masculino cursa sin patología de la válvula mitral (6%).



Grafica 2. Distribución de Valvulopatía mitral en Mucopolisacaridosis tipo I

Respecto a MPS 2 se evaluaron 14 pacientes, de los cuales 9 pacientes cursaron sin enfermedad valvular, 2 con displasia valvular mitral y 3 con insuficiencia valvular ligera.



Grafica 3. Distribución de Valvulopatía Mitral de Mucopolisacarodosis tipo 2

De los 26 pacientes valorados en ninguno se estableció criterios para insuficiencia mitral grave; y no se observaron alteraciones en el aparato subvalvular mitral.

En este caso se cuantifico la gravedad de la insuficiencia mitral con dos parametros ecocardiograficos que fueron vena contracta y dilatacion anular del anillo valvula descartando el area de flujo del jet regurgitante ya que no se recomienda para cuantificar la severidad de la IM de acuerdo a las ultimas guías para cuantificación valvular. La imagen de flujo color sólo se debe utilizar para la detección de insuficiencia mitral. Se realizaron mediciones ecocardiográficas con un enfoque más cuantitativo

La dilatación anular en el anillo mitral que fue de acuerdo al parámetro Z score de + 3.0; la bibliografía disponible describe una dilatación del anillo valvular mayor a 50mm en adultos, mas no se encuentra validado en población pediátrica; de los cuales fueron ninguno curso con dilatación anular mitral mayor a este parámetro tanto en insuficiencia valvular en ningún estadio.

La Vena Contracta (VC) es el área del chorro que atraviesa el orificio de regurgitación; reflejando así el área del orificio regurgitante. La VC fue visualizada en una vista perpendicular a la línea comisural; fue evaluada utilizando Zoom y en ángulos no convencionales, en cada paciente se evaluaron dos vistas en eje parasternal largo y eje paraesternal eje corto donde se realizó la medida de la vena contracta. Realizándose un promedio de mediciones durante al menos dos o

tres latidos y usando dos o mas planos ortogonales, siempre que la ventana acústica del paciente lo permitiera se utilizó como criterios diagnostico las siguientes medidas de vena contracta <3 mm indica Insuficiencia Mitral Leve, mientras que un ancho ≥ 7 mm define insuficiencia mitral severa. En esta serie se estableció que 5 pacientes cursan con insuficiencia mitral ligera, de los cuales tres de ellos portadores de MPS II; 2 pacientes femeninos portadores de MPS 1. Es importante mencionar que la insuficiencia mitral con la que cursan estos pacientes se clasifica como primaria ya que es una enfermedad valvular intrínseca ya que la etiología de esta se debe al deposito de aminoglucanos causan degeneración valvular.

ESTENOSIS MITRAL.

En los 26 se realizó evaluación morfológica del aparato valvular y subvalvar en todos los segmentos valvulares A1 a A3 y P1 a P3, y tanto en eje corto, eje largo y apical 4 cámaras. Se cálculo del gradiente mitral medio y del gradiente sistólico tricuspídeo, que permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar y estudio detallado de la morfología valvular (motilidad de los velos, engrosamiento/calcificación, estado de las comisuras y afectación del aparato subvalvulares). No se encontraron criterios ecocardiograficos en parametros dinamicos, ni anatomicos que establecieran estenosis mitral.

INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA.

Se estudiaron las tres principales vistas por ETT para visualizar la válvula tricuspídea que son la paraesternal (eje largo del tracto de entrada del VD, eje corto a nivel de la válvula aórtica), apical de 4 cámaras y subcostal cuando existia ventana acustica limitada. Se encontraron valvas displasicas, cursando los 26 pacientes con insuficiencia ligera, se realizó en eje de 4 cámaras la cuantificación del gradiente de regurgitación, para cuantificar la presión sistolica de la arteria pulmonar. Siento la media de presión sistolica de la arteria pulmonar de 20 mmHg, y 1 paciente cursa con presión pulmonar de 36mmHg, portador de MPS 2.

INSUFICIENCIA AORTICA

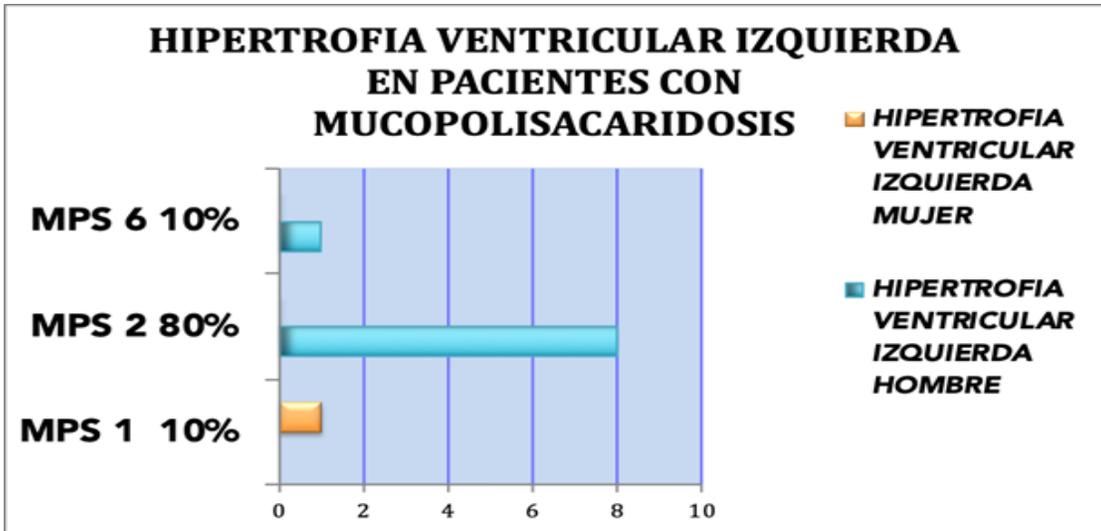
Se realizo la visualizacion de la morfologia de la valvula aortica en varias vistas, eje largo, eje corto, eje de 5 camaras, eje de dos carmaras en los estudios ecocardiograficos de los 26 pacientes, se observó aorta trivalva en los 26 pacientes. Se evaluación en ETT, 2D y modo M. Se valoraron 26 pacientes portadores de MPS I encontrando 3 con valvula aortica normal, 6 pacientes

cursaron con displasia valvular aortica sin cursar con estenosis aortica, siendo calculada por planimetría, sin encontrar todos cursando con area valvula aortica mayor indexada en los 26 pacientes fue mayor a 1.3 cm/m²sc, la velocidad maxima fue de 1.8 m/seg, gradiente medio mayor a 12mmHg, no se apreciaron valvula aortica bicuspid, ni unicuspid, ni areas de calcificacion en aorta.

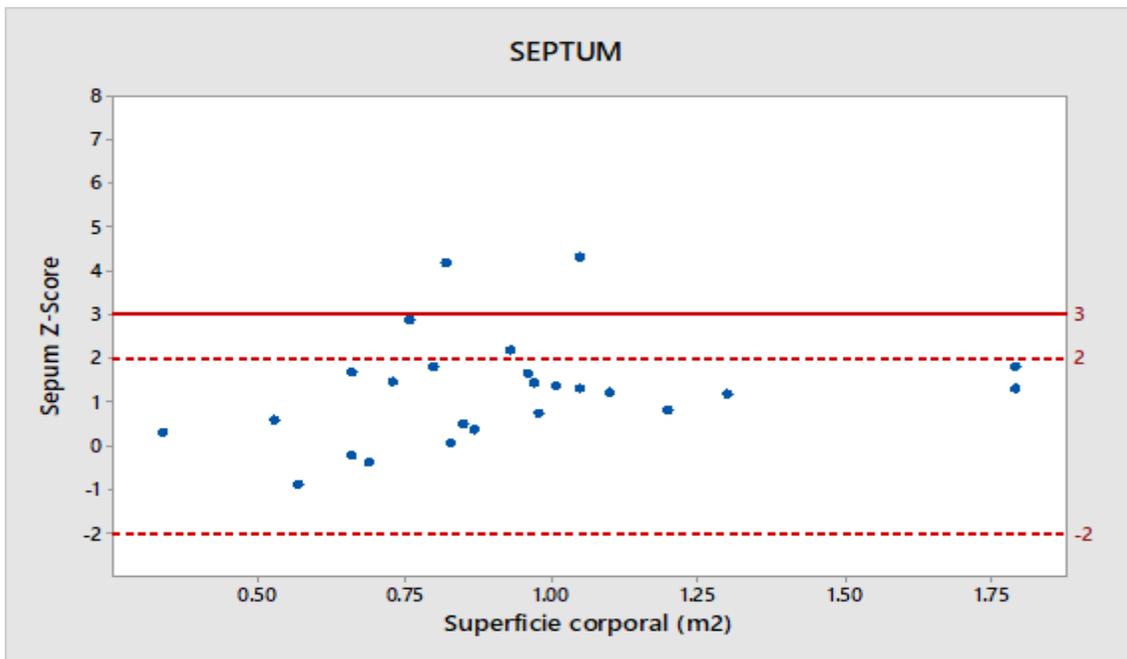
ESTENOSIS AORTICA. Se realizaron la cuantificación por planimetría aortica en todos los pacientes portadores de MPS. La estenosis se considera severa cuando el área valvular es < 1 cm² o < 0,6 cm²/m² de superficie corporal.

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA.

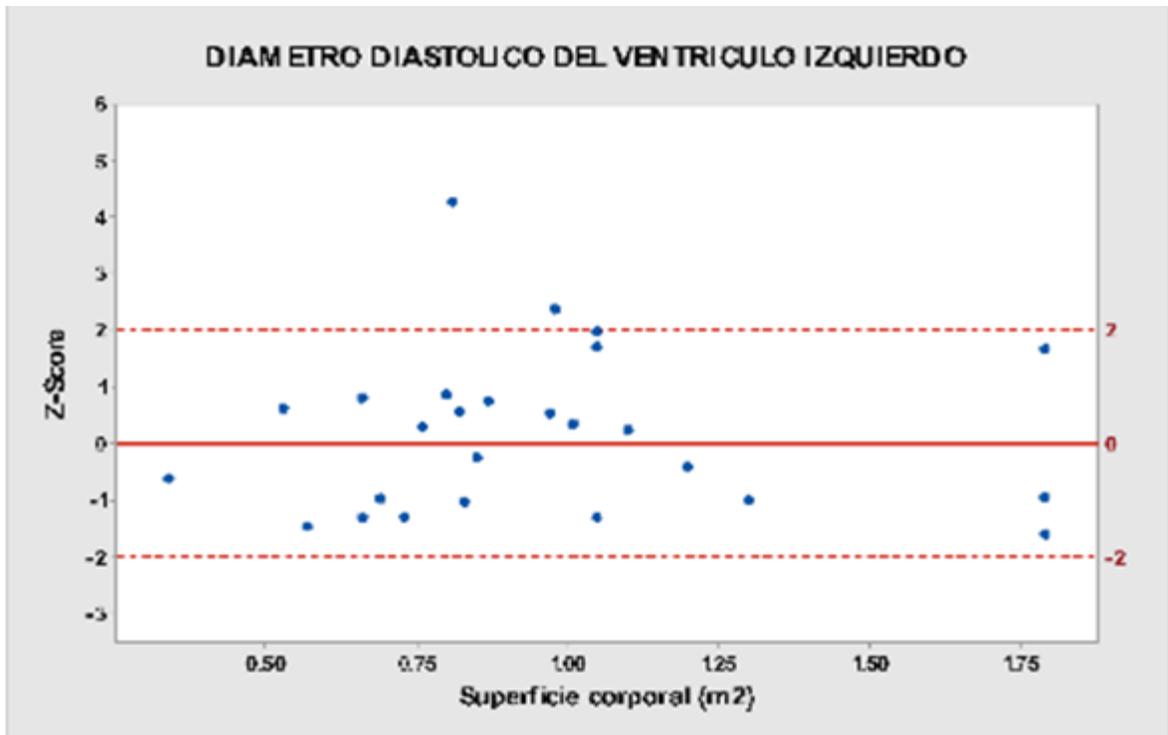
Dentro del estudio ecocardiográfico de los pacientes con Mucopolisacaridosis se realizo la cuantificación de masa ventricular izquierda, se indexo de acuerdo a superficie corporal, diagnosticándose arriba de dos desviaciones estándar tanto en la masa, septum y pared posterior del ventrículo izquierdo. Se diagnosticaron 10 pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, 8 de ellos portadores de MPS2, (sexo masculino), 1 portadora de Mps 6, y un masculino portador de MPS 1, cabe resaltar que de acuerdo a las guías actuales de diagnóstico de hipertrofia ventricular izquierda, se comenta que es necesario la hipertrofia del septum mayor a dos desviaciones estándar, en estos casos se presento el parámetro ecocardiográfico mas alterado fue la masa del ventrículo izquierdo encontrándose Z score desde Z score desde 2.5 a 5.5 en 10 pacientes, 4 pacientes en rango de Z score 2, la pared posterior del ventrículo izquierdo en dos casos fue con Z score de 5.2 y de 6. El diámetro del ventrículo izquierdo se encuentra dentro de rangos normales en 24 pacientes, únicamente en 2 pacientes el Z score fue de 2.5 y 6.



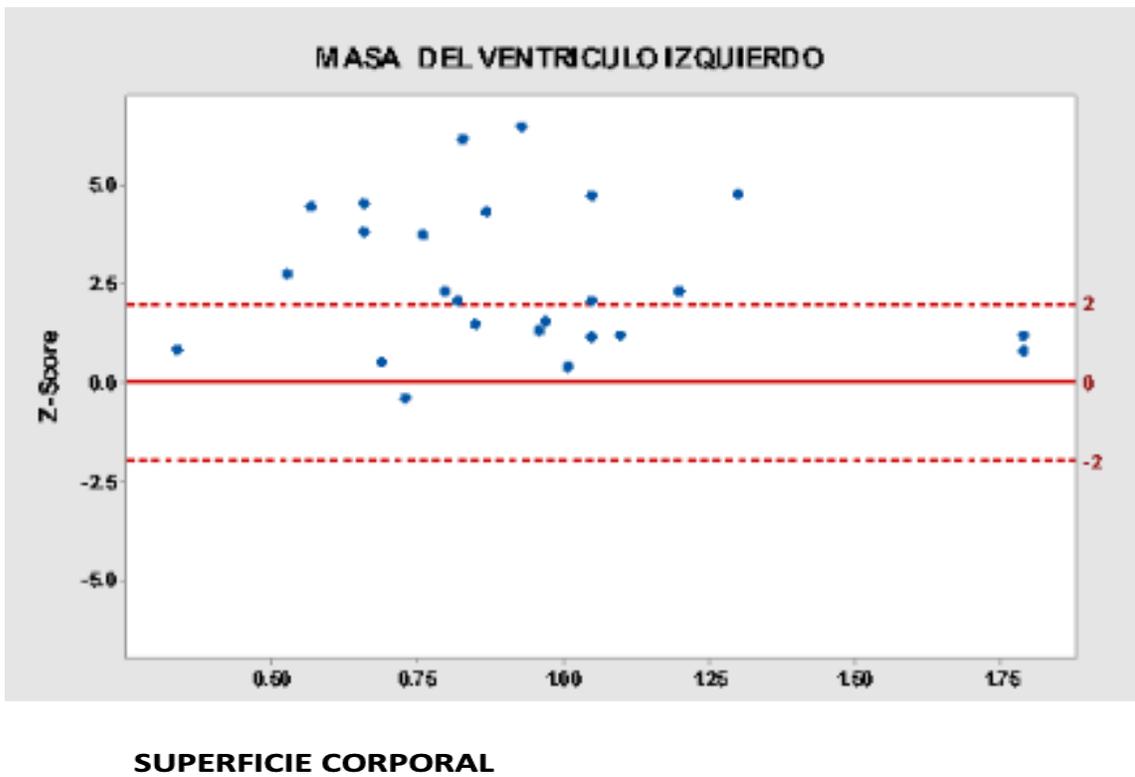
Grafica 4 Distribución de Pacientes con Hipertrofia Ventricular Izquierda y Mucopolisacarodosis



Grafica 5. Distribución de Z Score de Septum en pacientes de Hipertrofia de ventrículo Izquierdo

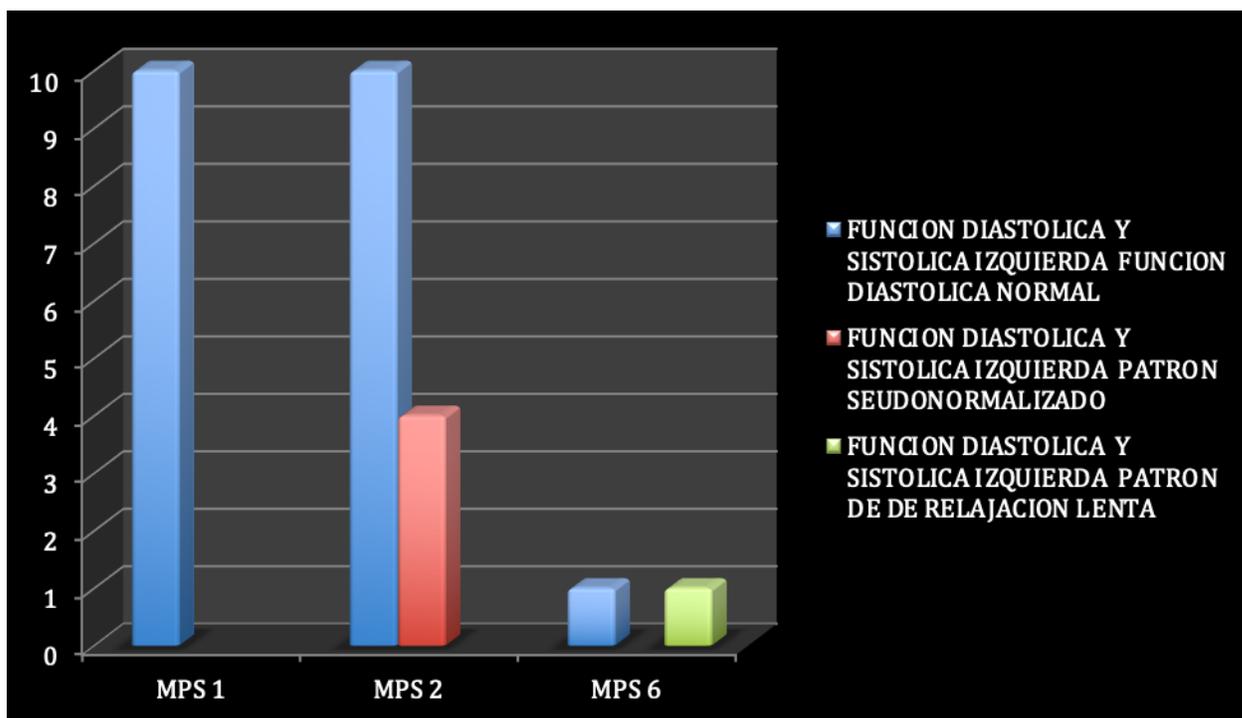


Gráfica 6. Diametro diastólico de Ventrículo Izquierdo.



Gráfica 7 Distribución de Z score de Masa de Ventrículo izquierdo en MPS

Analizando la función ventricular izquierda tanto sistólica como diastólica el grupo de MPS con tipo I cursaron todos los pacientes con función del ventrículo izquierdo normal tanto en función sistólica como diastólica ; los parámetros ecocardiográficos para medir función fueron (Patrón E/A de válvula mitral de expulsión por Método Bip lanar de Simpson en 2 y 4 cámaras, relación E,E y función ventricular derecha TAPSE, Patrón E/A de válvula tricúspide Onda S, fracción por acortamiento de áreas de VD) El grupo mas afectado fue el grupo II de los con 4 pacientes cursando con disfunción diastólica Tipo II patrón de relajación lenta



Grafica 8 Tipos de Disfunción Diastólica de Ventrículo Izquierdo en MPS

El patrón de llenado seudonormal del normal es difícil de distinguir con los parámetros básicos ecocardiográficos para disfunción diastólica, en este caso se realizaron mediciones tales como: flujo en las venas pulmonares donde se registró una onda reversa de contracción auricular (AR) > 35 cm/s y ARdur > Adur. Y en modo M Doppler se registró en estos casos una velocidad de propagación (vp) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, Em < 8 cm/s. Estas mediciones nos permitieron distinguir en los 4 casos la disfunción diastólica con patrón pseudonormalizado de un patrón diastólico normal es importante mencionar que estos pacientes cursaban con hipertrofia ventricular izquierda y corresponden al grupo de MPS II.

Patrón de relajación lenta

Mucopolisacarodosis tipo I y tipo VI. El patrón de relajación lenta se caracteriza por una relación E/A < 1 y EDT > 240 ms; en modo M Doppler color demuestra una velocidad de propagación (vp) < 45 cm/s, y en el Doppler tisular, Em < 8 cm/s. Índice de Tei es el índice de global de rendimiento, índice derivado del Doppler, conocido como índice de Tei, permite evaluar de forma no invasiva ambas alteraciones. En todos los pacientes se realizó dicha medición en ambos ventrículos (índice de Tei derecho e izquierdo) El índice de Tei medio fue de 0.246 ± 0.101 La Fracción de Expulsión media fue ± 62 %

RESULTADOS ESTADISTICOS.

El promedio de edad fue de 8.3 ± 4.30, el 85% masculinos. Predomino en un 54% Mucopolisacaridosis Tipo 2, El promedio de FEVI 61.46 ± 7.33, con PSAP 27.19

5.44 mmHg. El 100% con Insuficiencia Tricuspidea; se encontró relación con significancia estadística entre el tipo de mucopolisacáridos y el sexo, siendo hombres el 100% de Tipo 1. Hubo diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de mucopolisacáridos y el diagnóstico de función ventricular.

Edad	8.3 ± 4.30
Sexo	masculino 85%
Mucopolisacaridosis	1 38 2 54 6 8
FEVI	61.46 ± 7.33
PSAP	27.19 ± 5.44
TAPSE	21.96 ± 5.03
IM	NADA 42.3% LEVE 26.9% MOD 30.77
IT	100%

PRUEBA EXACTA DE FISHER POR DISTRIBUCION Y NUMERO DE OSERVACIONES

IM de acuerdo a sexo.....0.79

Diagnóstico de acuerdo a sexo.....1.00

Tipo de mps de acuerdo a sexo.....0.033

Hvi de acuerdo a sexo1.00

Insuficiencia Aórtica de acuerdo a sexo.....0.24

PRUEBA DE KRUSARWALLIS POR DISTRIUCION NO PARAMETRICA

Edad de acuerdo al tipo de MPS.....0.49

Edad de acuerdo a Insuficiencia Mitral0.38

Edad de acuerdo a Insuficiencia Aortica0.33

Edad de acuerdo a Hipertrofia Ventricular Izquierda.....0.34

Edad de acuerdo a Disfunción...0.014...entre 1 y 2 (normal y pseudonormal)

DISCUSION

Los cambios anatómicos encontrados por ecocardiografía incluyeron displasia mitral, insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia tricúspidea, hipertrofia del septum interventricular y alteraciones del llenado ventricular izquierdo demostradas por el patrón de relajación mitral e índice de TEI.

Las válvulas más frecuentemente afectadas en las MPS resultaron ser la válvula mitral y la válvula aórtica, encontrando que su displasia fue la más frecuente, esto probablemente asociado a que las mediciones ecocardiográficas se realizaron en etapas tempranas por lo que en futuras evaluaciones es posible que se encuentre mayor afectación en estos casos específicos.

Se detectaron grados variables de afectación valvular pero la mayoría de los pacientes se encontraron en el rango de afectación leve a moderada, como en la mayoría de las publicaciones nuestros pacientes cursan con estenosis más que con insuficiencia, esto se ha visto más en población caucásica.

Las alteraciones valvulares se identificaron en pacientes con MPS I y 2, no así con tipo 6 en los que no se encontraron alteraciones cardiovasculares.

La edad de los pacientes está directamente asociada a con la frecuencia de disfunción cardíaca, incluyendo las alteraciones de las válvulas mitral y aórtica. Esto se demostró mediante regresión logística binaria univariable encontrando que esta relación es estadísticamente significativa ($P < 0.05$).

Aunque la función biventricular por ecocardiografía en modo M resultó normal para la mayoría de los pacientes al realizar análisis más a fondo con índice de TEI y la medición de los patrones de relajación mitral, TAPSE y MAPSE se encontró disfunción sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo en más de un tercio de los casos.

CONCLUSIONES

Las mucopolisacaridosis (MPS) representan un grupo de enfermedades genéticas raras que afectan múltiples órganos y sistemas incluyendo al corazón, los pacientes que cursan con MPS deben ser sometidos a ecocardiografía para determinar la afectación valvular y el grado de hipertrofia ventricular independientemente de que cursen con sintomatología cardíaca. La afectación cardíaca emerge de manera silenciosa y contribuye de manera significativa en la mortalidad temprana. La valoración ecocardiográfica debe realizarse al momento del diagnóstico con monitoreo regular para proporcionar diagnóstico y tratamiento adecuados.

Los cambios anatómicos en el sistema cardiovascular son comunes en las MPS especialmente los tipos 1 y 2, la ecocardiografía provee herramientas para la detección temprana y el seguimiento a largo plazo en estos pacientes

CRONOGRAMA
“EVALUACION DE LA FUNCION BIVENTRICULAR EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS”

MES	ACTIVIDAD	OTROS
Junio 2018	Registro de Protocolo en Comité Local de Investigación	
Junio-Julio2018	Seguimiento y correcciones de Protocolo por Comité Local de Investigación.	
Junio – Julio 2018	Selección de Muestra, revisión de expedientes comprendidos en tiempo determinado por los criterios de inclusión.	
Julio 2018	Autorización por comité Local de Investigación	
Julio 2018	Autorización por comité Local de Investigación.	
Abril 2019	Análisis de Información	
Mayo 2019	Reporte Final e Impresión de la misma	

DIFUSION DE LOS RESULTADOS:

Los resultados el presente trabajo se publicarán en alguna revista médica de impacto de prestigio ya sea nacional o internacional, y el estudio se presentará en congresos nacionales y/o internacionales de Pediatría y Cardiología Pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Correa N. "Mucopolisacaridosis". PRECOP SCP. CCAP. Colombia. 2003. Año 4 Modulo 3: 30-36
2. Scott H; Bunge S. "Molecular Genetics of Mucopolysaccharidosis Type I: Diagnostic, Clinical, and Biological Implications". Human Mutation. 1995; 6: 288-302.
3. Guía de Práctica Clínica IMSS-338-10. "Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en edad Pediátrica". CENETEC. México 2009. 1-55
4. Enfermedades de Depósito Lisosomal, Consenso Mexicano de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento. "Mucopolisacaridosis I". Gac Méd Méx. 2008; Vol 144 Supl 1: 9-13
5. Guía de Práctica Clínica IMSS-476-11. "Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II". CENETEC. México 2011. 1-51
6. Kampmann Christoph, Beck Michael, Loehr James P. 2011 "Prevalence and Characterization of Cardiac Involvement in Hunter Syndrome". The Journal of Pediatrics. August 2011; Vol 159, No2:327-331
7. Scarpa Maurizio, Zsuzunna Almasy, Beck Michael et al. "Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease". Orphanet Journal of Rare Diseases. 2011; Año 6 Vol 72: 1-18
8. Burrows Raquel. Muzzo Santiago. "Síndrome de Sanfilippo: Tipificación de mucopolisacáridos en orina y determinación enzimática en plasma". Scielo.cl. Santiago de Chile.
9. Suárez Fernando, Zárate Ignacio. "Aspectos Clínicos y Manejo Integral del Síndrome de Morquio" Universitas Médica. 2007; Vol 48, No 2: 166-173
10. Pauli Richard. "Síndrome de Morquio. Historia Natural". Clínicas Regionales de displasia ósea de la Región Norcentral de los E.E.U.U. 2009; 1-6
11. Guía de Práctica Clínica IMSS-498-11. "Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)". CENETEC. México 2010: 1-44
12. Meneñdez C. González S. Zaldivar Muñoz C. "Mucopolisacaridosis con afectación del Sistema Nervioso". Rev Mex Neuroci 2006; 7(2): 150-155

13. Muenzer Joseph, Wraith James E, Clarke Larne A, "Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I". The Journal of Pediatrics. Oct 2009. Vol 155, No.4, Suppl. 2; S32-S46
14. Sa´enz et al. "Miocardiopti´a Hipertro´fica". Monocardio, Sociedad Castellana de Cardiolog´ıa. No. 2. 2000; Vol II: 89-166
15. Morun˜o Antonio. Garc´ıa Francisco, Correseria Fausto. "Miocardiopti´as en la Infancia". An Pediatr Contin. 2007; 5(2): 77-84
16. Attie Faust, Caldero´n Juan Carlos, Zabal Carlos "Cardiolog´ıa Pedia´trica 2da ed. Edit Panamericana. Me´xico 2013 P.p. 544-547.
17. Ur Mohan, Aa Hay, Ma Cleary Se Wraith. "Cardiovascular Changes in children with mucopolysaccharide disorders". Acta Paediatr. Taylor & Francis. 2002; 91:799-804
18. Rodr´ıguez L. "Ecocardiograf´ıa en la valvulopati´a mitral". Archivos de Cardiolog´ıa de Me´xico. Abril-Junio 2005; 75(2):188-196
19. Moya JL, Darriba-Polla´n J, Garcia Lledo A. "Estimaci3n de la severidad de la insuficiencia mitral segun un m3todo simplificado basado en el flujo de la convergencia proximal". Rev esp Cardiol. 2006;59(10): 1019-1025
20. Plaza L. "Lesiones valvulares". Monocardio, Sociedad Castellana de Cardiolog´ıa. No. 4. 2000; Vol II: 236-244
21. Fesslova´ V, Corti P, Sersale G, et al. "The natural course and the impact of therapies of cardiac Involvement in the mucopolysaccharidoses". Cardiol young. 2009. Vol 19: 170-178
22. Shan-Miao Lion, Hsian-Yu Lin, Chun-Kuang Chuang, Shuan- Pei et al. "Cardiovascular abnormalities in Taiwan patients with mucopolisacaris".
23. Misumi I, Chikazawa S, Ishitsu T. et al. "Atrioventricular Block and Diastolic Dysfunction in a Patient with Sanfilippo C". Inter Med 2010 49:2313-2316.
24. Guadalajara Boo. "Definici3n, Fisiopatolog´ıa y Clasificaci3n" Archivos de Cardiolog´ıa de Me´xico . Vol. 77 Supl. 1/Enero-Marzo 2007:S1, 18-26
25. Carrillo Espenser Raul, Contreteras Carreto Agustin Nilson. "Conceptos de Disfuncion Diastolica". Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008;22(3):163-173
26. Garc´ıa MJ. "Diagno´stico y Gui´a terapeutica de la insuficiencia cardiaca diasto´lica". Rev Esp Cardiol 2003; 56 (4):396-406.
27. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, et al. "Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort." J Am Coll Cardiol 1999; 33:1948-1955.

28. Gilman G, Nelson T, Hansen W, Khandheria et al. "Diastolic Function: A Sonographer's Approach to the Essential Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Diastolic Function". *J Am Soc Echocardiographic* 2007; 20: 199-209.
29. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular Ultrasound* 2005;3:9
30. Tylor D, J Diagn Med Sonogr. Diastolic function the necessary basics 2006; 22:99-08. 28.
31. Mandinov L, Eberli F, Seiler C. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000; 45: 813-825.
31. Kristen M. Prognosis in diastolic heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2005; 47: 333-339.
32. Van Kraaij D. Diagnosing diastolic heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2002; 4:419-430.
33. Macín SM. Función ventricular y evolución de la insuficiencia cardiaca descompensada. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:45-52.
34. Greyson C. Pathophysiology of right ventricular failure. *Crit Care Med* 2008; 36:S57-S65.
35. Thomas JD. Diastolic suction is a major determinant of aerobic exercise capacity in heart failure patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:479.
36. Takano H, Adachi H, Ohshima S, Taniguchi K, Kuraba-yashi M. Mechanisms and clinical implications of asymptomatic mitral regurgitation in patients with left ventricular dysfunction. *Circ J* 2008;72:115-119.
37. Martínez L, Almenar L. "Técnicas de imagen en la insuficiencia cardiaca". *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6:27F-45F.
38. Segovia C. "Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardiaca". *Rev Esp Cardiol* 2004;57:250-259.
39. Evangelista A. "Guías de práctica clínica en ecocardiografía". *Rev Esp Cardiol* 2000;53:663-683.
40. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, et al. "How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology". *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550. 20. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little Carrillo Esper
41. Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, et al. "Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure". *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1590-1597
42. Tazar Jorge, Álvarez María Soledad, "Cuantificación de la función sistólica del ventrículo derecho en pacientes con hipertensión pulmonar" *Rev Fed Arg Cardiol.* 2012; 41(2): 89-95
43. Otto CM. "Echocardiographic evaluation of left and right ventricular systolic function". In :Textbook of clinical echocardiography . edited by: W.B Saunders Company. **1995**: 85-115.

44. Dell'Italia LJ. "The right ventricle: Anatomy, physiology and clinical importance". *Curr Prob Cardiol* 1991; 16: (10): 653-720. [L]_{SEP}]10.
45. Lee FA. "Haemodynamics of the right ventricle in normal and disease states". *Cardiol Clin* 1992; 10: 59-67.
46. Rushmer RF, Thal W. "The mechanics of ventricular contraction: A cinefluorographic study". *Circulation* **1951**; 4: 219-228. [L]_{SEP}]13.
47. Satamore WP; Dell'Italia LJ. Ventricular interdependence: Significant leftventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* **1998**; 40: 289-308.
48. Hines R. Right ventricular function and failure: A review *Biol Med* **1991**; 64:295-307. [L]_{SEP}]15.
49. Langela S; Wouters PF, Claus P, et al. "Experimental assessment of a new research tool for the estimation of two dimensional myocardial strain. *Ultrason Med*" *Biol.***2006**;32: 1509-1513.
50. Fishman AP. "Chronic cor pulmonale". *Am Rev Respir Dis* **1976**; 114: 775-794.
51. Dell'Italia LJ, Starling MR. "Right ventricular infarction: Identifications by hemodynamics measurements before and after volume loading and correlation with noninvasive techniques". *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 931-939.
52. Piñeiro D. Bustamante Labarta "Estructura y función del ventrículo derecho en Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas". Editorial Médica Panamericana. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. 2005: 315-333. [L]_{SEP}]22.
53. Gorscan J, Murali S, Counihan PJ et al." Right ventricular performance and contractile reserve in patients with severe heart failure. Assessment by pressure-area relations and associations with outcomes". *Circulation*. 1996; 94: 3190-3197.
54. De Groote P, Millare A, Foucher Hossein C. et al. "Right ventricular ejection fraction is an independent Predictor of survival in patients with moderate heart failure". *J Am Col Cardiol* 1998; 32: 948-954.
55. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. "Characteristics of mitral and tricuspid annular velocity by pulsed wave nular tissue imaging in healthy subjects". *J Am Soc Echocardiogr*. 1999; 12 : 618-628.
56. Hammastrom E, Wramne A, Pinto FJ, et al. "Tricuspid annular motion". *J Am Soc Echcardiogr*.1991; 4: 131-139.
57. Kaul S, Tei C, Hopkins JM, et al. "Assessment of right ventricular function using two dimensional echocardiography". *Am Heart J*. 1984; 107:526-531.
58. Kakouros N, Kakouros S, Lekakis, J, et al. "Tissue Doppler imaging of the tricuspid annulus and myocardial performance index in the evaluation of right ventricular involvement in the acute and late phase of a first inferior myocardial infarction. *Echocardiography*" 2011; 28: 311-319.
59. Forfia PR, Fisher M R., Mathai SC et al. "Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension". *2. Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006, 174: 1034-1041.

“EVALUCION DE LA FUNCION BIVENTRICULAR EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS”

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ANEXO 1**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

UMAF HOSPITAL GENERAL." DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

SERVICIO DE CARDIOLOGIA PEDIATRICA

FECHA:

Paciente: **Edad:** **AÑOS** **Sexo** F() M () **NSS:**

Peso: Kg T alla: **CM** **Superficie Corporal:** **M2SC**

Ecocardiograma Doppler **Transtorácico ()** **Transesofágico ()** **Tridimensional ()**
Farmacológico () **Contraste ()** **Otros ()**

Situs Abdominal.	Solitus x	Inverso	Isomerismo
Posición del Corazón.	Levocardia x	Mesocardia	Dextrocardia
Situs Atrial.	Solitus x	Inverso	Isomerismo
Retornos venosos sistémicos.	Normal x	Anormal	
Retornos venosos pulmonares.	Normal x	Anormal	

Conexión Atrio/ventricular

Tipo	Concordante X	Discordante	Ambiguo	Doble entrada	Ausencia de conexión
Modo	Perforado X	Imperforado	Cabalgante	Común	

Conexión Ventrículo/arterial

Concordante X	Discordante	Doble salida	Única salida
---------------	-------------	--------------	--------------

Lesiones asociadas

CIA	CIV	PCA	Estenosis	Insuficiencia XXXX	Interrupciones
-----	-----	-----	-----------	--------------------	----------------

Parámetros Ecocardiográficos

	DD mm	DS mm	Septum mm	PPVI mm	Pant VD mm	Senos de valsalva	Sinotubular	Ao. Asc	Ao Desc mm
VI									
VD									
Ao									
A. Izq									
Pulmonar									
RDAP									
RIAP									
TAP									
Anillo aórtico									
Anillo Mitral									
Anillo tricus									

FEVI: % FAC: % TAPSE: MM PSAP: mmHg. FACVD: %.

Parámetros Doppler

PARAMETRO	Normal	Vel. Máx m/seg.	Gradiente máx. mmHg	Gradiente Medio mmHg	Gradiente mmHg
TSVD					
TAP					
TSVI					
Ao					
Ao Asc					
Ao Desc					
Mitral	PATRON:				
Tricúspide					

Comentarios e interpretacion:

CARTA DE CONSENTIMIENTO AUTORIZADO

Ya que este estudio será de tipo: Observacional, Descriptivo Transversal y toda la información será recabada de los registros al momento de realizar el estudio de rutina en el Servicio de Cardiología Pediátrica y en los expedientes del archivo clínico del Hospital General Gaudencio González Garza CMN La Raza. No se necesita otorgar ninguna clase de autorización por parte de los familiares de los pacientes, por lo tanto, no se agrega al estudio este requisito.