



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MANEJO ODONTOPEDIÁTRICO EN PACIENTES
CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO III
(SÍNDROME DE SANFILIPPO).

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ESTEFANÍA DÍAZ ORTIZ

TUTOR: Esp. ALEJANDRO HINOJOSA AGUIRRE 

Responsable de área del Seminario de Odontopediatría

Esp. Alicia Montes de Oca Basilio  15 ene 24

MÉXICO, Cd. Mx.

2023



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.

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutor el Doctor Alejandro Hinojosa, quien estuvo apoyándome y acompañándome durante la realización de mi tesina, por su tiempo, comprensión, paciencia, dedicación, pero sobre todo el compartirme su conocimiento y contribuir en este proceso tan importante que me llevará a lograr el éxito en mi vida profesional.

Gracias infinitas a mi madre por su amor incondicional, su apoyo en este largo camino, el estar para mi en mis momentos más vulnerables y no dejarme caer ante las adversidades, eres mi pilar más grande y el ser humano más cálido, a ti te debo mi valor y fortaleza para salir adelante. Sin ti nada de esto se habría logrado. Te amo.

A mi hermana gracias por estar conmigo, por apoyarme comprenderme y acompañarme en este tiempo sabiendo las responsabilidades tan grandes que tiene y que aun así ha estado para mí. Eres muy importante. Te adoro.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVO	5
1. LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO III O SÍNDROME DE SANFILIPPO	6
1.1 ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME	7
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	8
1.3 CLASIFICACIÓN Y SÍNTOMAS DE CADA SUBTIPO	8
1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
1.5 COMPLICACIONES ASOCIADAS A LAS TRES DIFERENTES FASES	13
2. PRONÓSTICO	14
2.1 TRATAMIENTO	15
2.2 PREVENCIÓN	17
3. LOS GLICOSAMINGLICANOS Y SU FUNCIÓN REGULADORA DURANTE LA FORMACIÓN DENTAL	18
4. LA PROTEÍNA MORFOGÉNICA ÓSEA 4 (BMP4) Y EL DESARROLLO DENTAL	20
5. MANEJO CLÍNICO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MPS TIPO III	21
5.1 MANIFESTACIONES ORALES	23
5.2 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN	29
5.3 EL USO DE ANESTESIA GENERAL O SEDACIÓN PROFUNDA	29
6. REPERCUSSIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MPS TIPO III	31
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36

INTRODUCCIÓN

La mucopolisacaridosis tipo III o Síndrome de Sanfilippo fue descrita en el año de 1963 por el pediatra Dr. Silvestre Sanfilippo. En la Universidad de Minnesota EE. UU. describió diversos casos de niños con discapacidad intelectual y presencia de un único glicosaminoglicano (GAG) respectivamente encontrando entre ellos al heparán sulfato.

La mucopolisacaridosis se describe como un grupo de enfermedades metabólicas hereditarias de tipo lisosomal, su principal causa es la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs) esto en respuesta a la ausencia de enzimas hidrolasas ácidas quienes se encargan de eliminarlos. Sin embargo, la ausencia de estas enzimas provocará que los GAGs sean alterados de manera anormal dentro de la célula causando su muerte. Por consecuencia los GAGs serán desechados de manera anormal por la orina ocasionando que haya una alteración grave en el sistema nervioso central (SNC), así como en diferentes partes del cuerpo entre ellos órganos y tejidos.

El síndrome de Sanfilippo no solo altera el SNC sino también repercute de manera general en la salud dental, es por eso que, en esta investigación conoceremos el manejo clínico odontológico, las manifestaciones orales, el tratamiento, la prevención, el uso de anestesia general o sedación profunda y sobre todo las principales repercusiones orales. Asimismo, determinar la gran importancia de mantener un manejo multidisciplinario, pero sobre todo de mantener una prevención dental exhaustiva al inicio de la enfermedad mejorando así la calidad de vida de los pacientes y facilitando los grandes problemas que aqueja el síndrome.

OBJETIVO

Determinar el manejo clínico odontopediátrico en pacientes comprometidos con enfermedades genéticas de tipo lisosomal, como es el caso del síndrome de Sanfilippo también llamado mucopolisacaridosis tipo III. Y de qué manera podemos abordar las diferentes alteraciones que presentan en la cavidad bucal.

1. LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO III O SÍNDROME DE SANFILIPPO

La Mucopolisacaridosis tipo III (MPS III) o síndrome de Sanfilippo, se considera como una enfermedad genética “rara” debido a su almacenamiento de tipo lisosomal. Los lisosomas son organelos celulares que van a contener enzimas capaces de romper moléculas como los glicosaminoglicanos (GAGs) también llamados mucopolisacáridos.

La MPS III tiene una incidencia de 1 a 70 000 nacidos vivos. Con una afectación genética de tipo autosómico recesivo, lo que significa que se presenta cuando el niño hereda un gen mutado de cada uno de sus padres, esto no quiere decir que los padres tienen el síndrome precisamente, sino que son los portadores. Los GAGs son cadenas de moléculas de azúcares complejos que van a intervenir en la formación de huesos, cartílagos, tendones y en diversos tejidos del cuerpo.

El síndrome afecta principalmente al sistema nervioso central, se produce por un almacenamiento lisosomal que afecta la degradación de los GAGs los cuales son heteropolisacáridos no ramificados constituidos por cadenas repetitivas de disacáridos formados por un amino azúcar entre los cuales encontramos la N-acetilgalactosamina y la N-acetil glucosamina así como de un azúcar ácido entre los cuales encontramos ácido glucurónico, ácido idurónico y un ácido urónico, estos últimos pueden estar sulfatados. La función principal de los GAGs es que debido a su carga altamente negativa atraen H₂O y Na⁺, los cuales componen un gel este permitirá que existan propiedades viscoelásticas, de lubricación, adhesión, soporte y que sean capaces de regular el movimiento a la matriz extracelular. ^{1, 2, 3, 4}

1.1 ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME

La degradación de los GAGs en los lisosomas se da por medio de las enzimas hidrolasas ácidas. De lo contrario, si no tienen la capacidad de producir estas enzimas provocará que los GAGs sean acumulados de manera anormal ocasionando la muerte celular, por lo que estos serán degradados por medio de la orina, causando un deterioro especialmente en el cerebro, lo que detonaría una serie de anomalías en diversos órganos y tejidos. ^{2, 3, 4, 5, 6, 7} (Figura 1)

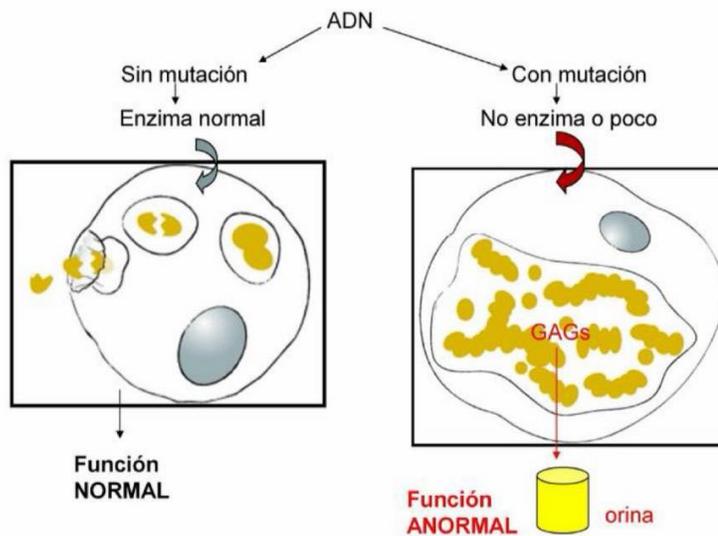


Figura 1. La acumulación de (GAGs) en el lisosoma. ⁵

El principal glicosaminoglicano (GAG) implicado en este síndrome es el heparán sulfato. Por lo que a la hora de realizar el diagnóstico se debe solicitar una determinación de GAGs en orina, ya sea por electroforesis o cromatografía, para confirmar el GAG involucrado y determinar el tipo de MPS de entre los 7 tipos, así como una prueba genético molecular que va a combinar técnicas como el panel multigene (genes específicos) y pruebas genómicas completas, sobre todo ensayos enzimáticos que van a medir la

actividad enzimática en los cuales se puede determinar el subtipo específico de MPS III. La deficiencia de estas enzimas que participan en la degradación del heparán sulfato (HS) serán determinantes para conocer cada uno de los subtipos de MPS III.

El examen diagnóstico es definitivo cuando hay presencia de acúmulo de GAGs en la orina, una vez se verifique el tipo de GAG presente se realizará una determinación enzimática tanto en plasma, como en fibroblastos y leucocitos. ^{2, 3, 4, 5, 6, 7}

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos en nuestro país aún son desconocidos, en comparación con países como Europa se tienen datos estimados, con una incidencia de 1 / 70 000 recién nacidos vivos con un patrón de herencia de tipo autosómico recesivo. Los casos de MPS tipo IIIA son más frecuentes en nordeste de Europa, los datos registrados con mayor prevalencia se dan en países como Australia, Reino Unido y Francia. Por otra parte, la MPS tipo IIIB tiene una incidencia en países como Portugal, Australia, Grecia y Alemania, En cuanto al tipo de MPS IIIC y IIID se tiene datos escasos. Cabe recalcar que entre los diferentes tipos de MPS la menos frecuente es el tipo III o (síndrome de Sanfilippo). ^{8, 9}

1.3 CLASIFICACIÓN Y SÍNTOMAS DE LOS DIFERENTES SUBTIPOS

La MPS III se clasifica en subtipos A, B, C, y D en los cuales se encuentran las diferentes y deficientes enzimas. Cada subtipo tiene diferentes signos y síntomas similares, el subtipo A es el más común y agresivo considerándose

como el más grave causando la muerte a temprana edad. Entre cada subtipo varían los signos y síntomas como lo son la disfunción del sistema nervioso central, el retraso idiopático del desarrollo, el deterioro cognitivo, la hiperactividad y los trastornos del sueño que van a hacer característicos de la MPS III. ^{8,9}

En la siguiente tabla se clasifican los diferentes subtipos de MPS III que se atribuyen a este síndrome, cada uno de ellos consta de una enzima, un número determinado de genes, un cromosoma correspondiente y el tipo de glicosaminoglicano presente.

Las mutaciones reducen la actividad enzimática, lo cual van a alterar la descomposición del heparán sulfato causando su acumulación dentro de las células específicamente en los lisosomas afectando diferentes funciones celulares. ^{7, 8, 9, 10, 11, 12} (Tabla 1)

Subtipo	Enzima	Mutación del gen	Cromosoma	GAG
MPS III A	heparán-N-sulfatasa	80/SGSH	17q25,3	HS
MPS III B	α -N-acetilglucosaminidasa	118/NAGLU	17q212	HS
MPS III C	α -glucosaminidasa acetiltransferasa	54/HGSNAT	8p11.21	HS
MPS III D	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa	GNS	12q14.3	HS

Tabla 1. Clasificación de los diferentes subtipos de MPS tipo III. ¹²

Los signos y síntomas presentes en cada uno de los subtipos son muy similares, en cada uno de ellos se dan a conocer sus distintas fases, así como las características clínicas. El tipo de MPS IIIA al comienzo del primer

al cuarto año se presenta un retraso psicomotor, al cumplir los tres años se verán reflejados los trastornos de conducta. ^{1, 2, 3, 4, 11}

En los pacientes mayores de 6 años existe una disminución en las capacidades del habla y pérdida de habilidades tanto motoras como cognitivas. A partir de los 10 años hay un deterioro físico, anquilosamiento articular, espasticidad, glaucoma, atrofia nerviosa, lesiones corneales, y retinopatía. Después de los 15 años, se hace evidente la fase de calma, remiten trastornos de conducta y problemas de deambulación. Los pacientes pierden contacto total con el entorno, comienzan los episodios de convulsiones, infecciones respiratorias y dificultad para deglutir alimentos.

La MPS IIIB tiene las mismas características que el tipo IIIA, aunque tiene una forma leve y otra grave con afectación cerebral, atrofia cortical, sustancia blanca y disminución de células de Purkinje en el cerebelo.

La MPS IIIC se presenta como un cuadro clínico leve con una prevalencia de 1/ 21 000 nacidos vivos. Por último, la MPS IIID a diferencia de las anteriores existen muy pocos datos registrados con un cuadro clínico leve. ^{1, 2, 3, 4}

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes tienen un desarrollo normal durante los primeros meses de vida y es a partir de los dos a seis años cuando se comienza a desarrollar un deterioro que irá progresando poco a poco de manera degenerativa, causando alteraciones en el sistema nervioso central.

Una tomografía computarizada de cráneo muestra una atrofia cortical que se convertirá en severa con el paso del tiempo, los pacientes

comenzaran a perder contacto con el medio que los rodea debido a demencia progresiva reflejándose desde los 6 hasta los 10 años. ¹⁰ (Figura 2)



Figura 2. Paciente masculino de dos años con síndrome de Sanfilippo. ¹⁰

En el examen físico podemos observar características muy evidentes como el fenotipo de carácter dismórfico llamado también “gargolismo”, debido a que presentan facies toscas, escafocefalia, prominencias frontales, hirsutismo, puente nasal bajo, cejas pobladas, labios inferiores gruesos evertidos, dolicocefalia, macroglosia, así como el deterioro en la maloclusión dental. ^{1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12} (Figura 3)



Figura 3. Presencia de facies toscas, prominencias frontales, dolicocefalia. ¹³

Su talla puede ser normal los primeros años de vida, sin embargo, el deterioro óseo provocará alteraciones esqueléticas las cuales determinarán displasias que pueden ser múltiples o progresivas, como dolicocefalia con un alargamiento en la silla turca a nivel de la columna vertebral, se presentan características de cuello corto, cifosis toracolumbar, en el tórax se observan costillas horizontalizadas, clavículas cortas con engrosamiento de pelvis y cadera, huesos ilíacos de menor tamaño, isquion y pubis malformados, subluxación de la cabeza del fémur, de igual manera se verá reflejado el engrosamiento en las diáfisis en huesos largos, presencia de hernias inguinales y umbilicales, disfunción esquelética como rigidez en las articulaciones, disostosis múltiple. ^{1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12} (Figura 4)



Figura 4. Características clínicas en pacientes con Síndrome de Sanfilippo. ¹⁴

Así mismo presentan deterioro cognitivo, retraso idiopático del desarrollo, hiperactividad, agresividad, trastornos del sueño, déficit de atención. Sin descartar enfermedades tales como la hepatomegalia,

esplenomegalia, macrocefalia, epilepsias, diarreas recurrentes y crónicas debido al acumulo de glicosaminoglicanos en neuronas del plexo mientérico del intestino delgado, que a su vez cuanto más avanza la edad se convierte en estreñimiento debido a la poca actividad de los pacientes. ^{1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11}

Presentan comúnmente infecciones respiratorias debido a que las amígdalas y vegetaciones adenoideas se agrandan y bloquean parcialmente las vías respiratorias, el puente de la nariz es prominente con característica de estar aplastada y el pasaje detrás de la nariz va a tener menor tamaño debido al pobre crecimiento de los huesos de la cara, lo que ocasionará una secreción crónica de mucosidad clara (rinitis) e infecciones en los senos paranasales. ^{1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12}

1.5 COMPLICACIONES ASOCIADAS CON LAS TRES DIFERENTES FASES

Durante el proceso del síndrome, existen tres diferentes fases las cuales se van a dividir según la edad y el progreso del paciente dando como resultado una serie de complicaciones.

Primera fase: el bebé nace aparentemente sano, esto quiere decir que no hay una alteración evidente por lo que se pensaría no hay presencia de ningún síndrome, se da antes de los 3 años de vida y se hacen notorios debido a la falta de desarrollo, sobre todo de las capacidades mentales y motoras, se presenta hipoacusia, falta de control de esfínteres, otitis, faringitis, infecciones en la vía aérea y pueden presentarse cuadros de diarrea. ^{2, 6, 7, 10, 12}

Segunda fase: se inicia de los 3 a los 4 años, se presentarán los trastornos del sueño, problemas severos de comportamiento, hiperactividad,

agresividad y un notorio declive intelectual. Cabe mencionar que en algunos casos se verá reflejada la escoliosis, cifosis, lordosis lumbar y el síndrome del túnel carpiano.^{2, 6, 7, 10, 12}

Tercera fase: se inicia en la primera década de vida, la hiperactividad disminuye, aumenta la espasticidad, la pérdida del equilibrio, pérdida de movilidad, convulsiones y demencia severa. El niño pierde totalmente la habilidad de hablar, caminar y comer por lo que surgen problemas para deglutir. Por tanto, su alimentación será totalmente líquida o por medio de una sonda nasogástrica.

Al final de esta fase las afectaciones neurológicas van a provocar que el paciente tenga un elevado porcentaje de vida vegetal provocando neumonías, afectaciones severas en el sistema respiratorio, crisis epilépticas y episodios de convulsiones cada vez más frecuentes. Por lo que, al ser una enfermedad mortal estos pacientes tendrán una esperanza de vida que dependerá del subtipo de MPS III que presenten. El tiempo de vida del subtipo menos leve que el IIIA se podría prolongar más allá de la adolescencia.^{2, 6, 7, 10, 12}

2. PRONÓSTICO

El pronóstico de esta enfermedad desafortunadamente es desfavorable, ya que cualquier tipo de tratamiento que se realice será de carácter paliativo lo cual mejorara su calidad de vida, logrando una estabilidad en el paciente siempre y cuando se tenga la paciencia de llevar a cabo un control multidisciplinario. El tiempo promedio varia de los 8 a 10 años a partir de que se presentan los primeros síntomas del síndrome, existen estudios de casos con MPS III en los cuales logran llegar más allá de la adolescencia.^{2, 11, 12}

Se debe considerar el grado de severidad de cada paciente, como se mencionó anteriormente el subtipo IIIA es el más severo cuyo pronóstico no es para nada favorable por el grado de severidad que este presenta, sin embargo, si el paciente presenta algún otro subtipo como lo es MPS III B, C y D la esperanza de vida es mucho más extensa, incluso hay reportes que indican que existen pacientes de edad adulta con MPS tipo III con estos últimos 3 subtipos. ^{2, 4, 10} (Tabla 2)

Subtipo	Edad promedio de fallecimiento
MPS III A	Edad media de muerte 15, 22 ± 4, 22 años
MPS III B	Edad media de fallecimiento 18,91 ± 7,33 años
MPS III C	Edad media de vida 23, 43 ± 9,47 años
MPS III D	Falta de datos suficientes.

Tabla 2. Edades promedio de fallecimiento por cada diferente subtipo. ¹⁵

2.1 TRATAMIENTO

Se están desarrollando diversos estudios terapéuticos que buscan disminuir el deterioro del síndrome, asimismo, debemos tener en cuenta que ninguno de ellos ha logrado desaparecer esta enfermedad. Aunque algunos disminuyen la sintomatología como es el caso del trasplante de células madre hematopoyéticas que son útiles para tratar síntomas somáticos, no son efectivas para detener el deterioro neurodegenerativo. Entre los diversos tratamientos específicos podemos encontrar los siguientes:

Trasplante de médula ósea. Durante años se ha usado en pacientes con este síndrome, sin embargo, el pronóstico ha sido totalmente desfavorable. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}

Terapias de reducción de sustratos. Consisten en realizar ensayos con un medicamento (Miglustat) esta sustancia va a inhibir la glucosilceramida sintasa que a su vez va a ser la responsable de la síntesis de la mayoría de los glucolípidos. Se logró demostrar su tolerancia, sin embargo, no fue efectivo mejorando o revirtiendo los síntomas neurológicos en los pacientes con Sanfilippo.

Genisteína. Es un producto de forma natural presente en la soya, un químico llamado fitoestrógeno que es una sustancia similar al estrógeno. La administración de esta es por vía oral y se ha demostrado en diversos estudios que las dosis administradas desde 5-10 hasta 150 mg/kg/día presentan una tolerancia efectiva notándose mejoría tanto en la morfología como en la calidad del cabello y de la piel.

Terapia de reemplazo enzimático. Significa que la enzima recombinante será administrada por medio de una inyección intravenosa, por otra parte, la barrera hematoencefálica no va a permitir que esta terapia pueda lograr un resultado favorable ya que va a dificultar la llegada de la enzima directamente al cerebro. ^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10}

Terapia Génica. Consiste en una intervención quirúrgica en la cual se introduce un vector viral (Adenovirus) en el líquido cefalorraquídeo el virus funciona como medio de transporte, por lo que dentro lleva un gen sano que será introducido, este gen va a lograr una producción de enzimas permitiendo que estas sean distribuidas a diferentes partes del cuerpo. Lo que se quiere lograr con esta terapia es que las células puedan fabricar las enzimas necesarias para reducir la acumulación de GAGs evitando así una neuro inflamación y una disfunción del cerebro o de otros órganos. ^{2, 4, 5, 10, 12}

Las opciones terapéuticas son meramente paliativas con un manejo multidisciplinario en las cuales se implementan terapias motoras, conductuales y que se pueda lograr el uso de medicamentos para tratar ciertas sintomatologías.

Así como de intervenciones quirúrgicas como en el caso de la gastrostomía debido a la desnutrición, cirugía para corregir hernias inguinales, además de drenar el líquido cerebroespinal excesivo que permita liberar los nervios y las raíces nerviosas comprimidas por anomalías esqueléticas, trasplantes de córnea, prevención de infecciones respiratorias, administración de diuréticos, antiepilépticos, melatonina para trastornos del sueño, extirpación de amígdalas y adenoides que reduzcan los problemas obstructivos. ^{1, 4, 5, 10, 12}

2.3 PREVENCIÓN

Prevenir el síndrome de Sanfilippo es totalmente imposible, sabemos que el error genético que presentan estos pacientes es de generaciones, por lo que solo es posible diagnosticarlo una vez que desarrollan los signos y síntomas correspondientes al síndrome. ¹¹

Se menciona la ampliación de tamiz neonatal para detectar enfermedades genéticas, ahora bien, en el síndrome de Sanfilippo no es posible conocer el diagnóstico temprano. Por tanto, si la madre desea embarazarse nuevamente es posible realizar un diagnóstico prenatal bioquímico que consiste en una prueba por biopsia de vellosidades coriales antes de que se cumplan las 15 semanas de embarazo, dicho esto, es posible que la madre tenga un embarazo totalmente normal mediante una técnica de diagnóstico preimplantacional (DPI) que consiste en combinar técnicas de reproducción asistida y de genética molecular, ofreciendo a los

padres la posibilidad de tener un segundo hijo con total seguridad de que no nacerá con esta afectación. ¹¹

3. LOS GLICOSAMINOGLICANOS Y SU FUNCIÓN REGULADORA DURANTE LA FORMACIÓN DENTAL

Los glicosaminoglicanos tienen una importante participación durante la formación dental, ya que interactúan con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), la proteína morfogénica ósea (BMP), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y las vías de señalización de tipo Wnt.

Mientras se da el crecimiento de un organismo o después del daño a algún tejido los fibroblastos se activarán y por tanto van a proliferar secretando ácido hialurónico siendo un glicosaminoglicano largo que va a estar formado por proteínas unidas a oligosacáridos. Una vez se haya sintetizado el ácido hialurónico tanto los fibroblastos como los osteoblastos van a sintetizar proteínas, permitiendo un enlace covalentemente con los GAGs y formando proteoglicanos que con la interacción conjunta con el colágeno se formaran estructuras muy complejas y redes proteicas de la lámina basal.

Entre los glicosaminoglicanos más comunes podemos encontrar el ácido hialurónico, condroitín sulfato, queratán sulfato, dermatán sulfato, y heparán sulfato cada uno relacionado con los distintos tejidos en donde se encuentran frecuentemente. ^{12, 16, 17}

En el síndrome de Sanfilippo el glicosaminoglicano implicado es el heparán sulfato quien detonará una serie de alteraciones en el SNC produciendo daños neurológicos y por tanto ocasionará daños importantes en la cavidad bucal. En la siguiente tabla se clasifican los diferentes GAGs y en donde están localizados cada uno de ellos. ^{12, 16, 17} (Tabla 3)

GAG	Localización
Ácido hialurónico	Líquido sinovial, humor vítreo, tejido conectivo laxo, pulpa.
Condroitín sulfato	Cartílago, hueso, válvulas cardíacas, dentina y pulpa.
Queratán sulfato	Piel, córnea, hueso, cartílago, dentina y pulpa.
Dermatán sulfato	Piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas, dentina y pulpa.
Heparán sulfato.	Membranas basales, superficies celulares, hueso, cartílago.

Tabla 3. Los cinco diferentes glicosaminoglicanos y su localización. ¹⁷

La infiltración de GAGs en las vías respiratorias puede lograr alteraciones importantes, lo que provocaría el hábito de respiración bucal con un porcentaje de 57.9% dando como resultado incompetencia labial y mordida abierta anterior. ¹⁶

Los GAGs se encuentran en mayor proporción en la pulpa que en la dentina. Considerando los siguientes porcentajes en dentina: condroitín sulfato—4 con 81%, condroitín sulfato-6 con 14%, dermatán sulfato 2%, queratán sulfato 3%. Mientras que en pulpa tenemos condroitín sulfato 4 y 6 a un 60%, dermatán sulfato a un 34%, queratán sulfato a 2%, y por último tenemos el ácido hialurónico a un 2%. ¹⁸

4. LA PROTEÍNA MORFOGÉNICA ÓSEA 4 (BMP4) Y EL DESARROLLO DENTAL

La proteína morfogénica ósea 4 (BMP4) desempeña un papel importante en el desarrollo dental desde que inicia la formación de la lamina dental hasta que llega al estado de campana. La función principal de esta proteína va a estar modulada únicamente por un GAG el heparán sulfato, los residuos sulfatados que se producen por la falta de degradación de los GAGs se van a unir a las proteínas alterando su vía de señalización, lo que significa que va a inactivarlas. Existen estudios experimentales en donde se eliminaron genes de la BMP4 dando como resultado alteraciones en la diferenciación celular en la dentinogénesis.

Se afectarán diversos tejidos como la maduración del odontoblasto habrá una disminución en la formación de preentina, alteración en la formación de los túbulos dentinarios y por consiguiente una disminución en la expresión de colágeno tipo I. Entre las alteraciones a la forma dentaria se desarrolla la microdoncia, hipoplasia del esmalte, hipoplasias óseas, alteraciones articulares, hiperplasia gingival, la articulación temporomandibular también se vera afectada, ya que en estos pacientes es mucho más rígida y poco móvil llevando a un deterioro que va a evolucionar poco a poco en una enfermedad degenerativa.

Estas proteínas morfogénicas interactúan en las vías de señalización y diferenciación de los odontoblastos en cuanto al proceso de la remodelación ósea, así como de controlar la proliferación y apoptosis celular. La relacion entre los sustratos y las células mesenquimatosas indiferenciadas van a determinar la diferenciación celular, polarización, síntesis y secreción de la matriz dentinaria. ^{18, 19}

Estos factores expresados por los odontoblastos juegan roles variados en la homeóstasis del tejido, tanto en condiciones fisiológicas como durante los procesos de reparación de tejidos.

Los GAGs se van a ver involucrados en la actividad de la BMP y con ello va a causar una serie de alteración. La BMP4 contribuye en el desarrollo dental desde que comienza la formación de la lámina epitelial hasta la etapa de campana tardía, expresándose tanto en los odontoblastos como en los ameloblastos.

La supresión de este gen BMP4 en los odontoblastos y osteoblastos va a alterar de alguna manera la citodiferenciación dental, por lo que se van a presentar diferentes manifestaciones clínicas como lo son: el esmalte poroso y delgado que tendrá tendencia a fracturarse, así como hipoplasias, retraso en la erupción y microdoncia.^{16, 19}

5. MANEJO CLÍNICO ODONTOLÓGICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MPS TIPO III

En odontopediatría tratar a pacientes pediátricos siempre ha sido un gran reto, el manejo clínico de un paciente infantil en diversos casos es bastante difícil, si bien sabemos existen pacientes que llegan a consulta con cierto temor y estrés, por lo que para el odontopediatra el saber controlar y manejar situaciones difíciles debe ser expresado con mucha capacidad no solo para manejar la conducta si no de ser empáticos, lograr establecer una comunicación positiva, proporcionar un buen ambiente, pero sobre todo lograr una cooperación conjunta para realizar los tratamientos con éxito.²⁰

Ahora bien, se habla de lo difícil que es poder manejar a un paciente infantil en estado sano, pero que sucede con aquellos que padecen algún tipo de síndrome o discapacidad que les impiden poder llevar a cabo un control adecuado en cuanto a su salud bucal claro está que los padres deben ser guiados, pero sobre todo capacitados para no perder de vista y olvidarse de la gran importancia que es la salud dental de sus hijos.

En odontopediatría el manejo clínico debe ser más exhaustivo y menos traumático, se debe tratar con mucha delicadez, sobre todo tomar en cuenta el difícil manejo según la etapa en la que se encuentren los pacientes.

Existen diversos factores que deben considerarse en el momento de la atención ya que debido a las alteraciones morfológicas que se presentan puede ser sumamente complicada su atención lo que implica que, presenten cuello corto, inmóvil o inestable, rigidez en la articulación temporomandibular, macroglosia, así como retraso madurativo. No obstante, considerar los grandes problemas respiratorios que complicarían aún más el tratamiento.

Es de vital importancia mantener una posición de la cabeza lo más hiperextendida, esto para lograr permeabilidad de la vía aérea, siempre que sea posible debemos evitar la irrigación con instrumentos rotatorios, tomar en cuenta los instrumentos de baja velocidad.

Debido a que, en etapas avanzadas el manejo es más complicado e imposibilita el control es importante conocer el grado de afectación que presentan y considerar si es posible realizar tratamientos preventivos o en su caso algún tratamiento más complejo. Se pensaría en realizar el tratamiento bajo anestesia general o sedación profunda, sin olvidar los riesgos que esto implicarían, debido al alto porcentaje de problemas respiratorios, siempre y cuando se esté bajo la observación de profesionales. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

Desafortunadamente el deterioro tanto cognitivo como físico imposibilita que puedan desarrollar cuidados por sí mismos y como se mencionó anteriormente los padres deben seguir las indicaciones en cuanto al cuidado bucal. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

5.1 MANIFESTACIONES ORALES

En este tipo de síndrome no es frecuente que los pacientes presenten alteraciones tanto dentales como gingivales a diferencia de los otros tipos de MPS. Por otro lado, existen casos con incidencia de bruxismo, presencia de dientes supernumerarios, mal oclusión y otras alteraciones importantes que abordaremos más adelante, las cuales se deben al deterioro del sistema nervioso central presentándose a temprana edad por lo cual no puede ser posible un tratamiento de ortodoncia.

Las principales manifestaciones tanto clínicas como radiológicas que se presentan en este síndrome son muy evidentes en las cuales encontramos, respiración bucal, clase molar II, mal oclusiones como los son la mordida abierta y cruzada en anterior, diastemas, apiñamiento, protrusión maxilar, alteraciones dentales como la hipoplasia del esmalte, existe retraso o fallo eruptivo y limitación en la apertura bucal.

Debido a la acumulación de GAGs en los folículos dentarios estos producirán quistes dentígeros, dilaceraciones, macroglosia y altos índices de placa dentobacteriana lo que provocarán sangrado e inflamación gingival. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

Clínicamente se observa el tercio medio aumentado, hirsutismo, prognatismo mandibular. Presentan múltiples lesiones cariosas debido al pH ácido y a la respiración bucal, obliteraciones radiculares, lo que quiere decir

que el canal de la pulpa radicular desaparece debido a procesos internos en la calcificación de la dentina que cerrara los espacios pulpaes, así como de alteraciones anormales en frenillos. ^{16, 20, 21, 22, 23, 24, 25} (Figuras 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11)



Figura 5. Tercio medio aumentado y mordida abierta. ²⁰



Figura 6. Disostosis mandibular y aplanamiento de condilos. ²⁰



Figura 7. Respirador bucal diastemas y macroglosia. ¹⁶



Figura 8. Llimitacion en la apertura, defectos en esmalte y retrasoo fallo eruptivo. ²⁰



Figura 9. Malposiciones dentarias, fibromatosis gingival y acumulo de placa dentobacteriana. ²⁰



Figuras 10. Hiperdontia y paladar ojival. ²⁰



Figura 11. Retenciones dentales. ²⁰

Un factor muy importante a considerar es la saliva, debido a que en la última etapa suelen alimentarse por medio de gastrostomías o sondas de alimentación provocando que ya no puedan masticar y por tanto disminuya la secreción salival. Así mismo, los medicamentos administrados también van a repercutir de manera significativa y ocasionarán una alteración en la liberación de la misma.

Los dientes suelen ser de menor tamaño, anchos, con cierta deformidad, en cierta forma de clavija, mal calcificados. En tejidos blandos se

presenta paladar alto, ojival, el proceso alveolar se observa amplio, e hiperplasia gingival. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

El VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) es un mediador en cuanto a la cicatrización de heridas en mucosas, los niveles bajos predisponen a detener una correcta reparación de tejidos provocando una inflamación permanente. En cuanto a la articulación temporomandibular presentan cóndilos achatados y planos, adelgazamiento de hueso cortical, rama mandibular corta, presencia de bruxismo con un desgaste severo en zona de oclusión. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25} (Figuras 12 y 13)

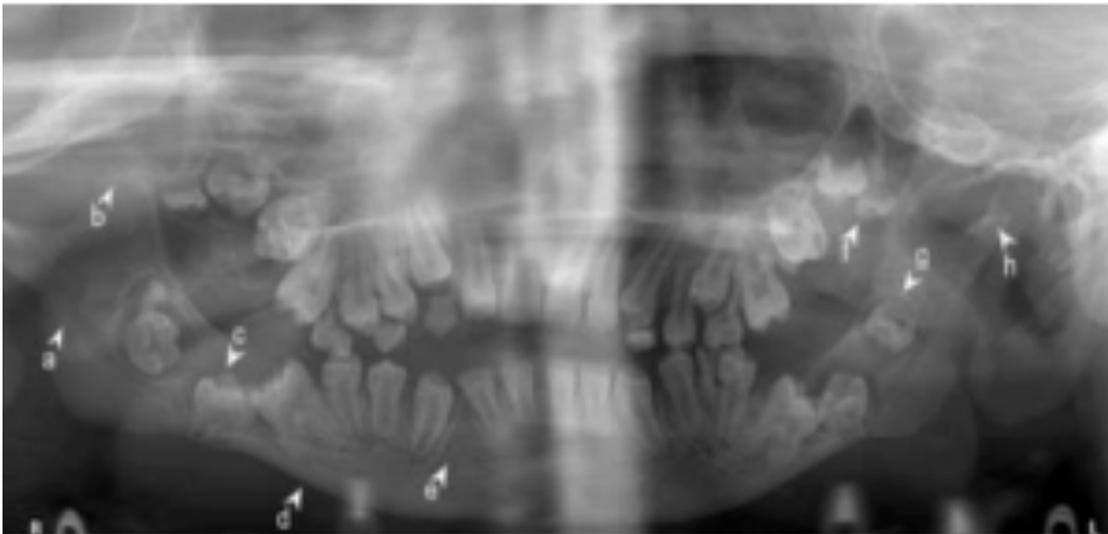


Figura 12. Se observa rama mandibular corta (a), apofisis mal formada (b), dientes retenidos (c), agrandamiento dentro del folículo (c), corteza mandibular delgada (b), dientes ectópicos (f, g), defectos condilares (h). ²²

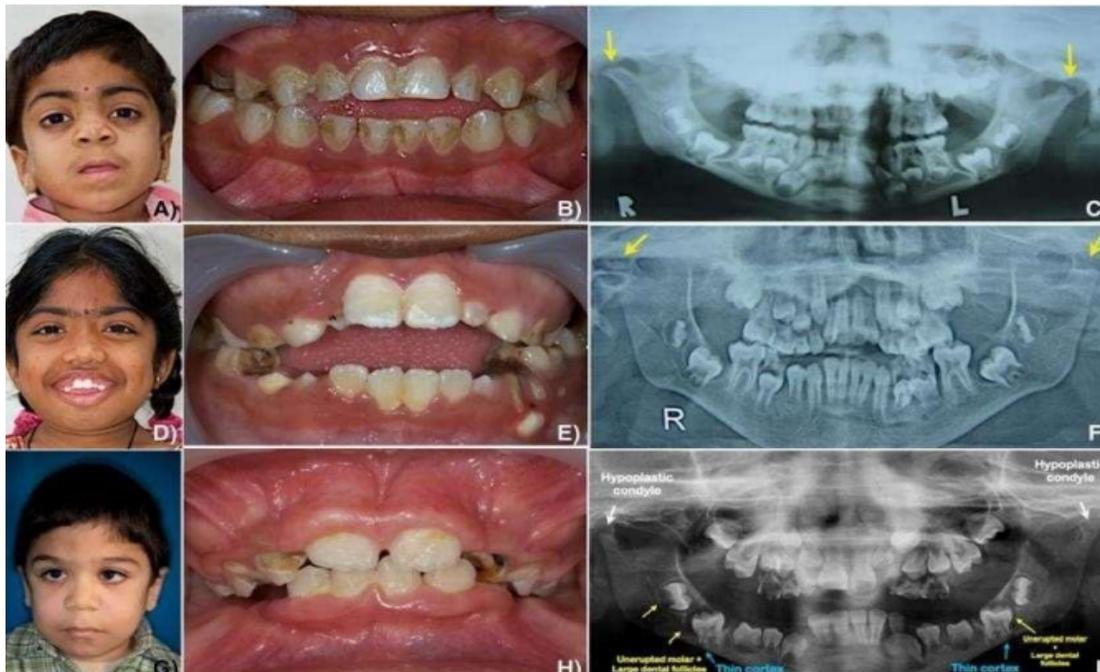


Figura 13. Características clínicas y radiológicas presentes en el Síndrome de Sanfilippo con afectación de hipoplasia condilar.²³

El índice facial de mayor prevalencia es europrosopo, índice cefalico braquicefalo, perfil convexo, hipertelorismo que es la gran distancia que hay los ojos, exoftalmia, puente nasal deprimido, proquelia de labio superior, agranadamiento gingival debido a la acumulacion de GAGs en maxilar.

En odontología es sumamente importante mantener una revision periodica con un manejo exhaustivo de prevencion desde temprana edad, manteniendo un historial clínico y radiologico que permita detectar los problemas óseos y que de alguna manera ayuden al control del deterioro dental.^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

Se debe considerar que los tratamientos de mayor complicación deben realizarse bajo anestesia general y con la supervisión de un especialista a nivel hospitalario, considerando los riesgos principales de los

cuales se abordaran con profundidad en el capitulo del uso de anestesia general o sedacion profunda. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

5.2 TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

En odontología el tratamiento en pacientes con MPS III debe ser multidisciplinario tomando en cuenta que desde que inicia esta enfermedad incluso antes se debe prever cualquier situación que altere el estado bucal y para ello los padres deben conocer la gran importancia que implica el prevenir con citas de control y de mantenimiento.

Desafortunadamente el deterioro tanto cognitivo como físico imposibilita que estos pacientes puedan desarrollar cuidados por sí mismos y como se mencionó anteriormente los padres deben seguir al pie de la letra cada indicación en cuanto al cuidado bucal se trate. Es evidente que las visitas al dentista deben ser periódicas, realizando diversos protocolos de prevención, destacando así problemas más graves que repercutan en la vida del paciente. ^{20, 21, 22, 23, 24, 25}

5.3 EL USO DE ANESTESIA GENERAL O SEDACIÓN PROFUNDA

El objetivo de realizar tratamientos en odontología bajo el uso de anestesia general o sedación profunda es llevar a cabo procedimientos que permitan trabajar de manera eficiente y segura, en pacientes no cooperadores o con algún tipo de síndrome que compliquen su atención. Como una regla principal es importante recalcar que, para hacer el uso de cualquiera de estos dos procedimientos se debe llevar a cabo a nivel hospitalario, tomando las precauciones y consideraciones óptimas. Asimismo, su uso debe ser la opción de último recurso. ^{23, 26, 27}

Las indicaciones para su uso son imprescindibles, considerando la capacidad de cooperación, resistencia física, el tipo de patología a tratar, caries múltiples, edad y peso. Los tratamientos que pudiesen extenderse por largos periodos de tiempo como lo son las endodoncias se deben considerar y optar por tratamientos más conservadores.

Planificar un tratamiento bajo anestesia general o sedación profunda significa que antes de optar por su uso se deben realizar medidas profilácticas, con el objetivo de mantener el estado de salud óptimo que ayude a mantener el éxito del tratamiento con una participación conjunta tanto de los padres como del paciente.

El estudio preanestésico debe ser realizado siempre por un especialista anesthesiólogo, considerando los antecedentes cardiológicos, respiratorios, patologías congénitas o neurológicas. Con ello se pretende conocer el estado del paciente y tomar las precauciones necesarias para evitar un riesgo anestésico que pueda poner en riesgo la vida del paciente.

Se debe realizar una exploración física completa, prestando mucha atención a la movilidad del cuello y de la lengua, pretendiendo realizar una intubación correcta, permitiendo que la red venosa sea óptima para realizar la venoclisis. Es de suma importancia conocer si el paciente toma algún tipo de medicamento ya que puede alterar las pruebas analíticas.

Las pruebas de laboratorio antes de una intervención son necesarias a la hora de tomar una decisión definitiva, es por eso que, los principales estudios como el hemograma, pruebas de coagulación y análisis de orina deben ser estudiados minuciosamente. Una vez se conozcan estos datos se debe emitir el riesgo al cual van a estar expuestos los pacientes.^{23, 26, 27}

Actualmente se disponen numerosos fármacos de elección en anestesia general y sedación profunda que además pueden ser administrados por diferentes vías que van a permitir el bloqueo neurológico que darán lugar a un estado de coma farmacológico. Todos estos fármacos son considerados tóxicos, aunque, tienen características especiales como su acción reversible, previsible, controlable y consiente terapéutico por lo que los efectos secundarios serán mínimos.

El uso de anestesia general es considerado en odontología como una técnica de manejo de conducta, si bien permite realizar procedimientos sin ningún tipo de complicación en pacientes con discapacidad física y motora debe ser la última de las opciones tomando en cuenta otro tipo de alternativas. Otra perspectiva sobre el uso de anestesia general en los últimos años ha cambiado de manera significativa en el ámbito ético-legal, ya que los padres se oponen a cualquier tipo de manejo de conducta que se relacione con la restricción física. Por lo que es importante considerar la intervención del uso de anestesia general.^{23, 26, 27}

6. REPERCUSIONES ORALES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MPS-III

Los pacientes con síndrome de Sanfilippo tienen características clínicas muy notorias como lo son los labios gruesos, macroglosia, encías queratinizadas, retraso en la erupción, hiperplasia gingival, mordida abierta en zona anterior, presencia de obliteraciones pulpares tanto en dentición primaria como en permanente, porcentajes altos de placa dentobacteriana, esto debido al difícil manejo de higiene, por lo que los vuelve más susceptibles en presentar algún tipo de patología.^{20, 22}

Presentan diastemas, anomalías dentales con esmalte frágil ocasionando un alto porcentaje de lesiones cariosas. Es de suma importancia identificar a tiempo el dolor y las molestias que aquejan a estos pacientes.

Se hace mayor énfasis en concientizar a los padres para que de alguna manera logren un cuidado excepcional en sus hijos en cuanto a la salud dental, de no tratarse cualquier problema por más mínimo que parezca se podría convertir en una complicación y derivar a un tratamiento de difícil manejo, que de alguna manera repercuta significativamente durante la vida del niño e imposibilite de manera temprana el llevar a cabo buenos hábitos tanto alimenticios como de lenguaje.

Dejar pasar una infección odontogénica por muy inofensiva que parezca puede traer repercusiones severas en el paciente, ya que son propensos a sufrir septicemias y en algunas ocasiones provocar endocarditis.

Se sabe que presentan mal oclusiones severas, es por ello que, se deben mantener revisiones periódicas para controlar el deterioro que provocaría una repercusión mayor que pudiera afectar de manera significativa, existen alternativas importantes para mantener una correcta salud dental, se debe concientizar a los padres de familia para que mantengan un cuidado excepcional, mejorado así su calidad de vida y no obstante mantener un estado de salud óptimo que les permita poder alimentarse sin complicaciones.^{20, 22} (Figuras 14, 15, 16, 17 y 18)



Figura 14. Prognatismo mandibular. ²²



Figura 15. Defectos de esmalte. ²²



Figura 16. Anomalías dentarias. ²²

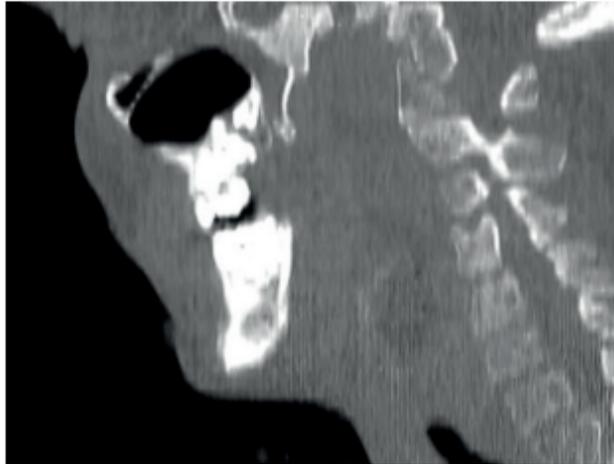


Figura 17. Alteración a nivel de columna cervical y tercer molar retenido.²⁰

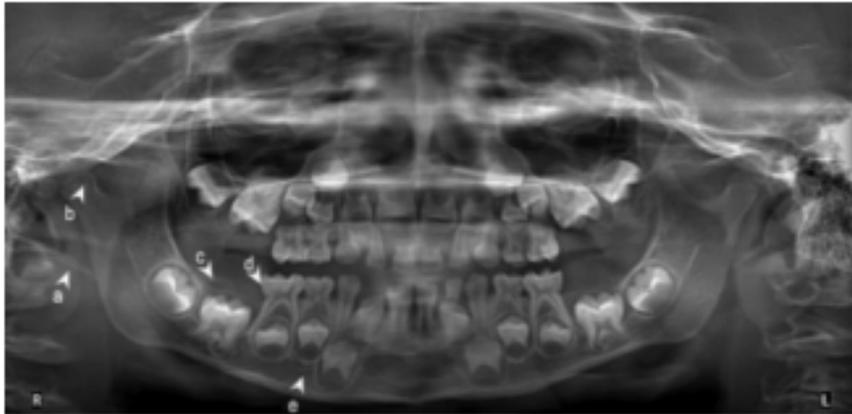


Figura 18. Anomalías en el ligamento, defecto condilar, folículos alargados (26, 36 y 46) cámara pulpar contres cuernos (75 y 85), variación trabecular.²²

CONCLUSIONES

Debemos considerar que esta condición logra un deterioro importante, que en todo momento existen cambios significativos que los llevan a un deterioro degenerativo y que es difícil poder obtener resultados favorables.

Cabe destacar que, se tiene que considerar llevar a cabo un control exhaustivo de los padres sobre la salud bucal de sus hijos. Dicho lo anterior se podrán evitar cualquier tipo de problemas que se pueda agravar con el paso del tiempo.

Existen alternativas significativas que permiten un adecuado cuidado dental, deben ser instruidos a nivel hospitalario esto con el fin de prevenir situaciones que puedan alterar su calidad de vida. Para ello es importante que nuestra profesión pueda ser partícipe de incluir programas que les permita conocer a las familias sobre el cuidado y la prevención dental desde que inicia el desarrollo eruptivo y en especial a estos pacientes cuando se confirma el inicio de este síndrome.

Elaborar esta tesina me abre un panorama distinto, el manejar a un paciente con discapacidad para poder mantener su salud bucal en buen estado es sumamente complicado, ya que no solo es la atención y el manejo de conducta como lo sería con un paciente sano, sino que implica una serie de procedimientos más complejos y de mayor atención de manera que se busca la cooperación conjunta tanto del paciente como de los padres. Y aunque muchas veces esta cooperación no es del todo favorable, nosotros como odontólogos tenemos una mayor responsabilidad a la hora de tomar decisiones en los diferentes procedimientos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Claros Z. Mucopolisacaridosis III. Revisión bibliográfica. Rev Cien Cienc Méd [Internet]. 2022 [Citado el 5 de septiembre de 2023];25(1):42-48. Disponible en: <https://lc.cx/ZY86nd>
doi.org/10.51581/rccm.v25i1.467
2. MPS III o Síndrome de Sanfilippo guía práctica para entender la enfermedad [Internet]. Barcelona, España: MPS España [Citado el 08 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/sxxULde>
3. Instituto Mortaji. Bioquímica, carbohidratos, glicosaminoglicanos, proteoglucanos y glucoproteínas [Video en internet]. Youtube [Citado el 09 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/V3H7AD>
4. ACEMED UPTC. Mucopolisacaridosis [Video en internet]. Youtube [Citado el 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/nZJ74M>
5. MPS España. MPS III / Síndrome de Sanfilippo [Video en internet]. Youtube [Citado el 15 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/lCc7TT>
6. National MPS Society. Guía para comprender el síndrome de Sanfilippo Mucopolisacarido (MPS) III [Internet]. EE. UU: NMS; 2017 [Citado el 10 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/HYz2>
7. Mucopolisacaridosis tipo III, Sanfilippo, Síndrome de (Mucopolysaccharidosis type III) - Genes GNS, HGSNAT, NAGLU y SGSH [Internet]. Valencia, España: IVAMI [Citado el 16 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/fbAqJ0>
8. Drazewski D, Grzymislawska M, Korybalska K, Czepulis N, Grzymislawski M, Witowski J, Surdacka A. Oral health status of patients with lysosomal storage diseases in Poland. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2017 [Citado el 20 de septiembre de 2023];14(3):1-10. Disponible en: <https://lc.cx/HzS4Gz> doi:10.3390/ijerph14030281

9. Suárez J, Gómez P, Arias J, Contreras G. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2016 [Citado el 27 de septiembre de 2023];87(4):295-304. Disponible en: <https://goo.su/j9piL> doi: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004
10. Correa L. Mucopolisacaridosis. En: Colombo M, Cornejo V, Raimann E, compiladores. Enfermedades de depósito lisosomal [Internet]. Colombia: McGraw-Hill; 1996. 30-37. [Citado el 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/MM0yW>
11. Síndrome de Sanfilippo [Internet]. Gto, México: Red Sanfilippo [Citado el 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/m51n>
12. Zhou J, Lin J, Leung T, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2020 [Citado el 18 de octubre de 2023];9(1):1-9. Disponible en: <https://ic.cx/J2S5H1>. Citado en Pubmed; PMID 32201668
13. Síndrome de Sanfilippo. Esperanza de vida [Internet]. Madrid, España: Logopedia y más [Citado el 19 de octubre del 2023]. Disponible en: <https://goo.su/P8CldKW>
14. La rara y mortal enfermedad del síndrome de Sanfilippo [Internet]. Lima, Perú: si crees innovas [Citado el 19 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/FBKDJH>
15. Mateos J. Aprende todo sobre el Síndrome de Sanfilippo [Internet]. Bilbao, España: Jennifer Mateos Logopedia. 2022 - [Citado el 20 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/OmmK0g>
16. Ríos A, Llorensi M. Manifestaciones bucales de pacientes con mucopolisacaridosis. Rev Asoc Odontol Argent [Internet]. 2020 [Citado el 25 de octubre de 2023];109(1):34-40. Disponible en: <https://goo.su/xUmf> doi: 10.52979/raoa.1061

17. O Fedele A. Sanfilippo Syndrome: causes, consequences, and treatments. Appl Clin Genet [Internet]. 2015 [Citado el 22 de octubre de 2023];8:269-281. Disponible en: <https://lc.cx/SDb66e>. Citado en Pubmed; PMID 26648750
18. Veis A, Sfeir C, Wu C. Componentes orgánicos de la matriz extracelular del complejo dentino-pulpar. En: Ponce R, Gallará R, Centeno V, Bojanich M, Brteik M, Delgado M, Piñas M, compiladores. El ambiente bucal desde una mirada bioquímica. 2a ed.[Internet]. Argentina: Córdoba; 2014. p. 63-71. [Citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/lugkN4>
19. Sanchez V, Mayani H. BMP4: importante regulador del desarrollo embrionario y la hematopoyesis. Rev Invest Clin [Internet]. 2008 [Citado el 23 de octubre de 2023];60(1):68-74. Disponible en: <https://goo.su/yyjiW1>
20. Ruiz P, López M, García O, Martínez N, Meniz C, Martínez J. Manejo clínico odontológico de un paciente con mucopolisacaridosis tipo III (Síndrome de Sanfilippo). Madrid, España. Cient Dent [Internet]. 2021 [Citado el 18 de octubre de 23];18(5):293-301. Disponible en: <https://goo.su/7jEHMz>
21. Mushole N, Giugliani R, Jones S, Muenzer J, Smith N, Whitley C, et al. Sanfilippo Syndrome: consensus guidelines for clinical care. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2022 [Citado el 19 de octubre de 2023];17(1):1-23. Disponible en: <https://goo.su/zP3RLIU>. Citado en Pubmed; PMID 36303195
22. Castro M. Repercusiones orales de la mucopolisacaridosis en el paciente infantil [Trabajo de fin de grado]. España: Universidad de Sevilla; 2020. 42 p. [Citado el 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/pm-wbo>

23. Ballikaya E, Serdar P, Yildiz Y, Avcu N, Serap H, Uzamis-Tekcicek M. Oral health status in patients with mucopolysaccharidoses. Turk J pediatr [Internet]. 2018 [Citado el 20 de octubre de 2023];60(4):400-406. Disponible en: <https://goo.su/h25R>. Citado en Pubmed; PMID 30859764
24. Andrade K. Manifestaciones estomatológicas en pacientes diagnosticados con mucopolisacaridosis, una revisión bibliográfica [Tesis de especialidad]. Puebla, México: Facultad de medicina, BUAP; 2021. 50 p. [Citado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://goo.su/MQdXsN5>
25. Rappaccioli R. Síndrome de Sanfilippo. Rev Méd Sinerg [Internet]. 2022 [Citado el 22 de octubre del 2023];7(11):1-6. Disponible en: <https://lc.cx/2kyNiN> doi: 10.31434/rms.v7i11.911
26. Garcia L, Sanchez M, Borré Y. Anestesia general durante la atención odontológica a niños y personas con discapacidad. Rev Cuba Estomatol [Internet]. 2022 [Citado el 25 de octubre de 2023];59(1):1-7. Disponible en: <https://lc.cx/DJVdV5>
27. Boj J, Catala M, Garcia C, Mendoza A. Odontopediatría. España: Elsevier Masson; 2004.