



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"**

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

**"MANIFESTACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS"**

**TESIS DE POSGRADO:
PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
DRA. CARLA GUERRA CABRERA
RESIDENTE DEL 4TO AÑO DE PEDIATRÍA**

**ASESOR DE TESIS:
DRA SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA**

NO. DE REGISTRO: R-2015-3502- 94

MÉXICO, D.F. JULIO 2015



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.

**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”
CMN LA RAZA**

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
ASESOR DE TESIS**

**DRA. CARLA GUERRA CABRERA
RESIDENTE DE 4TO AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

INVESTIGADORES ASOCIADOS

MC. FRANCISCO CRUZ OLIVO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
INVESTIGADOR ASOCIADO

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

**TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:
“MANIFESTACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS”.**

AUTORES

INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE: SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ
MATRICULA: 99361679
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUCIONAL: MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
NEUMOLOGIA PEDIATRICA
DOMICILIO: AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N
COLONIA LA RAZA DELEGACION AZCAPOTZALCO,
MEXICO, DISTRITO FEDERAL.
CORREO: silviamoyesen@gmail.com
TELEFONO: 55545510077

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: CARLA GUERRA CABRERA
MATRICULA: 98364236
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA
RAZA
CARGO INSTITUTCIONAL: RESIDENTE 4o. AÑO DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRIA.
CORREO: caroly_gc@yahoo.com.mx
TELEFONO: 5519540644

INVESTIGADOR ASOCIADO:

NOMBRE: FRANCISCO CRUZ OLIVO
MATRICULA: 8798389
ADSCRIPCION: UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA
CARGO INSTITUTCIONAL: MEDICO DE BASE DE MEDICINA INTERNA
PEDIÁTRICA.
CORREO: olivofc@gmail.com
TELEFONO: 57245900



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 22/06/2015

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ

PRESENTE

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

"MANIFESTACIONES PULMONARES EN 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-2015-3502-94

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

INDICE

1. RESUMEN	9
2. ABREVIATURAS.....	11
3. INTRODUCCIÓN.....	12
4. MARCO TEORICO.....	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	24
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
7. OBJETIVOS.....	26
8. HIPOTESIS.....	27
9. MATERIAL Y MÉTODO	
9.1 TIPO DE ESTUDIO	28
9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	29
9.3 TAMAÑO DE MUESTRA.....	30
9.4 MÉTODOS.....	31
9.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
9.6 VARIABLES.....	33
9.7 RECURSOS.....	38
9.8 FACTIBILIDAD.....	39
9.9 DIFUSION DE RESULTADOS	39
9.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	39

10. RESULTADOS.....	40
11. DISCUSIÓN.....	50
12. CONCLUSIONES.....	53
13. BIBLIOGRAFÍA.....	55
14. ANEXOS. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	59

1. RESUMEN

TITULO: “MANIFESTACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS”.

INTRODUCCIÓN: La mucopolisacaridosis (MPS) está dentro de las enfermedades lisosomales, son trastornos genéticos en donde existe un déficit enzimático específico encargado del metabolismo de los glicosaminoglicanos, dentro de los cuales los principales son el dermatán, heparán, keratán y condroitín sulfato cuyo déficit desencadena la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos donde estos se encuentran más representados. Lo anterior provoca consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas, incluyendo nivel respiratorio.

OBJETIVO: Determinar cuáles son las manifestaciones respiratorias más comunes en los pacientes con mucopolisacaridosis, que son atendidos en la UMAE del HG CMN la Raza en la clínica de enfermedades lisosomales y son valorados por el servicio de neumología pediátrica.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio observacional, epidemiológico, retrospectivo, transversal, serie de casos; en el Servicio de Neumología Pediátrica y Clínica de enfermedades lisosomales de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS. Se incluyeron pacientes del género femenino y masculino de 0 a 16 años, con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados; además de pacientes que cuenten con valoración por neumología pediátrica. Se excluyeron pacientes con expedientes incompletos, en este caso fue 1

RESULTADO: De los 11 pacientes en estudio, se realiza el llenado de la hoja de captura obteniendo las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de importancia de madre y padre, consanguinidad, personales no patológicos, tipo de mucopolisacaridosis, presencia de trastornos del sueño, SAHOS, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, tórax restrictivo. De la población en estudio: 45% tenía el diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo 1 y el 55% mucopolisacaridosis tipo 2. Se encontró una media de 3.5 años al momento del diagnóstico; refiriendo inicio de síntomas generales y respiratorios, con una media a los 12 y 8 meses respectivamente en pacientes con MPS tipo 1 y una media a los 32 meses para síntomas generales y 3.5 meses para respiratorios en MPS tipo 2. Se encontró en 8 pacientes con estudio confirmatorio de trastornos del sueño que el 100% de ellos presenta apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, al igual el 100 % de los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de SAHOS. 5 de los pacientes cumplían criterios para diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, 40% con MPS tipo 1 y 60% con MPS tipo 2; el 80% se clasificó como hipertensión moderada y el 20% como leve. Al igual 5 pacientes presentaron sintomatología sugestiva de enfermedad intersticial, 40% con MPS de tipo 1 y 60% de tipo 2; los síntomas que presentaron fueron: 100% con disnea, 80% estertores crepitantes y 0% cianosis. No se logra cumplir criterios para clasificar a los pacientes que desarrollaron tórax restrictivo.

CONCLUSIÓN: La mucopolisacaridosis, independientemente del tipo, presenta como síntomas iniciales, manifestaciones respiratorias, principalmente de causa obstructiva, condicionando SAHOS. Los síntomas respiratorios, son los primeros en presentarse, teniendo una edad media de 5.7 meses para la MSP tipo 1 y 9.5 meses para la MPS tipo 2. El trastorno de sueño más frecuente fue la apnea obstructiva del sueño. El síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño se encontró en el 100 % de nuestro grupo de estudio. La hipertensión pulmonar puede ser multifactorial, debido tanto al SAHOS que se corroboró en el 100% de los pacientes, como en los casos de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial. Por lo que consideramos de suma importancia, las valoraciones por el servicio de neumología pediátrica, en cuanto se realice el diagnóstico, esto debido a nuestros resultados, ya que en promedio casi todos tienen 2 manifestaciones respiratorias, las cuales de no atenderse disminuyen la calidad de vida de nuestros pacientes y pueden incrementar la morbilidad y posteriormente mortalidad.

2. ABREVIATURAS

MPS: Mucopolisacaridosis.

GAGS: Glucosaminoagkicanos

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial

SAHOS: Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

BiPAP: Presión positiva de la vía aérea binivelada.

O2: Oxígeno.

mm Hg: Milímetros de mercurio

IAH: Índice de apnea - hipoapnea

3. INTRODUCCION

La mucopolisacaridosis (MPS) está dentro de las enfermedades lisosomales o enfermedades por depósito, son trastornos genéticos en donde existe un déficit enzimático específico encargado del metabolismo de los glicosaminoglicanos, dentro de los cuales los principales son el dermatán, heparán, keratán y condroitín sulfato cuyo déficit desencadena la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos donde estos se encuentran mas representados. Lo anterior provoca consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas, como sistema músculo esquelético, nervioso, respiratorio, digestivo, renal, cardiovascular, etc.

Las MPS dependiendo del déficit enzimático han sido divididas en 7 tipos, asociados a 11 déficit enzimáticos específicos. Según el tipo de MPS el compromiso respiratorio puede ser precoz y más severo, afectando desde la vía aérea superior, inferior, parénquima pulmonar, compromiso neuromuscular y parrilla costal; siendo estas una de las principales causas de morbimortalidad en estos pacientes, y que en ocasiones las características clínicas no coinciden con los hallazgos en las polisomnografías.

La literatura internacional menciona que es común que los pacientes tengan afectaciones en la vía aérea es común que se pueden manifestar como: trastornos del sueño, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, tórax restrictivo; desconociendo en México la prevalencia de estos trastornos

Por lo que este trabajo es enfocado a encontrar la prevalencia de las principales manifestaciones respiratorias en los pacientes que son atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales.

4. MARCO TEORICO

La mucopolisacaridosis es una enfermedad que está incluida dentro de las enfermedades lisosomales o enfermedades de depósito, de baja incidencia y alta morbi-mortalidad. En realidad en México no contamos con cifras exactas de dichas patologías no obstante, se estima que al menos 6 millones de mexicanos padecen alguna enfermedad rara o huérfana (de baja incidencia), incluidas las mucopolisacaridosis, de las cuales el 30% mueren antes de los 5 años de edad, por las complicaciones inherentes a las mismas. La mucopolisacaridosis es un trastorno genético, en donde existe un déficit enzimático específico encargado del metabolismo de los glicosaminoglicanos. Los principales glicosaminoglicanos son el dermatán, heparán, keratán y condroitín sulfato y por ende, su déficit desencadena la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos donde estos se encuentran más representados, trayendo consigo manifestaciones y compromiso multisistémico, incluyendo el aparato respiratorio tanto superior como inferior.^{1,2,3.}

Las mucopolisacaridosis se dividen en siete tipos, dentro de las cuales tenemos a las siguientes:

- Tipo I o síndrome de Hurler: es una enfermedad autosómica recesiva y dependiendo del tipo de mutación, existen las formas severas (síndrome de Hurler), la forma atenuada (síndrome de Hurler-Scheie) y la forma leve (enfermedad de Scheie). Se debe al déficit enzimático de la α -L-iduronidasa con la consecuente acumulación de dermatán y heparán sulfato. La incidencia del síndrome de Hurler es 1:100.000 recién nacidos vivos y del síndrome de Scheie de 1:800.000 RN vivos.^{2, 3.}
- Tipo II o síndrome de Hunter: se debe al déficit enzimático de la irunidato-2-sulfatasa. A diferencia de las otras MPS, este es un trastorno que afecta principalmente a hombres jóvenes, ya que tiene una herencia ligada al cromosoma X y sólo hace algunos años se han descrito formas que afectan a mujeres. Su incidencia es 0,31 a 0,71 por cada 100.000 RN vivos.² Al igual que la MPS tipo I tiene manifestaciones multisistémicas, en donde el sistema respiratorio es uno de los principalmente

afectados con obstrucción moderada a severa de la vía aérea superior como también la afectación a nivel de sistema nervioso central y compromiso cardíaco.^{3, 4.}

- Tipo III o síndrome de Sanfilippo: se divide en 4 tipos, dependiendo del tipo de déficit enzimático que presenta, afectando el metabolismo del heparán sulfato, también se trata de una enfermedad autosómica recesiva, en la que sus síntomas se centran fundamentalmente a nivel de sistema nervioso central. Se manifiesta con características faciales específicas, además de retraso del desarrollo psicomotor, alteraciones cognitivas, ciclo de sueño vigilia, agresividad, hiperactividad y además conducta autista.^{2, 3.}
- Tipo IV o enfermedad de Morquio: se produce por un defecto enzimático en el metabolismo del keratán sulfato. Las principales manifestaciones se dan en el sistema osteomuscular (depósito en hueso y tejido cartilaginoso), cursan con disostosis marcada, además compromiso articular progresivo, talla baja o enanismo (diagnóstico diferencial con las displasias óseas), compromiso a nivel cardíaco (válvulas) y ocular, subluxación de columna cervical, además de infecciones respiratorias recurrentes, compromiso de parrilla costal y compromiso de la bomba respiratoria.^{2, 3.}
- Tipo VI o síndrome de Maroteux-Lamy: se produce por el defecto enzimático en la N-acetil galactosamina-sulfato. Se caracteriza por la facie típica, opacidad corneal progresiva, compromiso osteo articular, alteraciones a nivel de columna con cifoscoliosis, disfunción atloaxoidea, estenosis de agujero magno, hidrocefalia, compromiso respiratorio. Es también relevante el compromiso de válvulas cardíacas, que puede generar disfunción miocárdica.^{2, 3, 5.}
- Tipo VII o enfermedad de Sly: por déficit de b-glucoronidasa: mucho menos frecuente habiendo pocos casos descritos hasta la fecha; se presenta como una dismorfia tipo Hurler^{2, 3}
- Tipo IX o enfermedad de Natowicz: debido al déficit de hialuronidasa, se ha encontrado en tan pocos casos que no es posible conocer con certeza el fenotipo^{2, 3,}

Mucopolisacaridosis, enzima deficiente y glucosaminoglucano acumulado. ³.

TIPO	EPONIMO	ENZIMA DEFICIENTE	GAG ACUMULADO
MPS I grave	Enfermedad de Hurler	α - L- iduronidasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS I atenuada	Enfermedad de Scheie	α - L- iduronidasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS I intermedia	Enfermedad de Hurler-Scheie	α - L- iduronidasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II grave	Enfermedad de Hunter grave	Iduronato sulfatasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS II atenuada	Enfermedad de Hunter menos grave	Iduronato sulfatasa	Dermatan sulfato Heparan sulfato
MPS III A	Enfermedad de Sanfilippo A	Heparan sulfatasa N	Heparan sulfato
MPS III B	Enfermedad de Sanfilippo B	N-acetil- α glucosaminidasa	Heparan sulfato
MPS III C	Enfermedad de Sanfilippo C	α glucosamido-transferasa	Heparan sulfato
MPS III D	Enfermedad de Sanfilippo D	N acetilglucosamina ₆ fosfatasa	Heparan sulfato
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	Galactosamina ₆ sulfatasa	Queratan sulfato
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	Galactosidasa β	Queratan sulfato
MPS VI	Síndrome de Marotiaux-Lamy	Galactosamina ₄ sulfatasa	Dermatan sulfato
MPS VII	Enfermedad de Sly	Glucuronidasa β	Dermatan sulfato Heparan sulfato

Debido a que los glucosaminoglucanos se depositan en la vía respiratoria traen consigo manifestaciones a este nivel, dentro de las cuales destacan las siguientes:

Compromiso nasal y auditivo: muchos de los síntomas otorrinolaringológicos son iniciales de la enfermedad, siendo estos rinorrea nasal crónica o persistente, además de secreciones desde la vía aérea superior e inferior explicado por infiltración de la mucosa, por un proceso inflamatorio persistente o por la calidad de las secreciones desde la glándulas de la mucosa y submucosa en donde los principales GAGS son dermatán y queratán sulfato. Muchos de

los pacientes con MPS tipo I y II padecen de otitis media crónica, por lo que es frecuente que se les coloquen tubos de ventilación. El compromiso auditivo esta dado por una hipoacusia de conducción y/o sensorio neural, afectando al 50-80% de los pacientes con MPS tipo I, II o VI, según las distintas series publicadas. La hipertrofia adenotonsilar de los pacientes es una constante siendo un factor que contribuye a la hipoacusia y los síntomas de obstrucción de vía aérea superior con apneas secundarias.⁶

Obstrucción de la vía aérea superior: Los pacientes con mucopolisacaridosis tienen macroglosia con una consecuente obstrucción de la vía aérea especialmente en decúbito y en momentos que impera más hipotonía de la musculatura faríngea como ocurre en el sueño, con apneas obstructivas secundarias. La infiltración de los glucosaminoglucanos se hace manifiesto en gran parte de las estructuras de la vía aérea: laringe, amígdalas palatinas o linguales. La infiltración de la laringe de los pacientes se hace de manifiesto con presencia frecuente de estridor, voz disfónica característica, principalmente en las MPS tipo I, II y VI que se corrobora con los estudios de imágenes (nasofibros cópicos y fibrobroncos cópicos), estudios histológicos y radiológicos en estos pacientes.^{6,7}

Los pacientes que cursan con obstrucción severa de la vía aérea superior, pueden verse beneficiados transitoriamente con cirugía de adenotonsilectomía, teniendo en cuenta que la infiltración de glucosaminoglucanos recidivará. Es sabido que hoy una de las mejores alternativas para el tratamiento de las apneas obstructivas es el uso de generadores de flujo, con CPAP o BiPAP, dependiendo del grado y severidad de las mismas y si se asocia a apneas de origen central, situación que es frecuente en los pacientes con MPS, considerando las complicaciones neurológicas de los pacientes (hidrocefalia, compromiso o estenosis de agujero magno por infiltración de la duramadre, inestabilidad de la columna cervical). En los casos que no se pueda instalar un soporte ventilatorio, a través de una interface nasal, o en eventos de urgencia relacionados a una falla en el destete después de alguna cirugía, la traqueotomía debe ser planteada como una buena alternativa, considerando que es un procedimiento no libre de complicaciones.^{7,8}

Obstrucción de la vía aérea inferior: Secundaria a inflamación de la vía aérea y disminución del lumen de ella asociado a infiltración de la mucosa por los glucosaminoglucanos, además hay hipersecreción bronquial, disminución del drenaje mucociliar y traqueomalacia, siendo

esta última muy frecuente en pacientes con mucopolisacaridosis. Es bastante frecuente el uso de terapia broncodilatadora, del tipo beta agonistas y anticolinérgicos, considerando la hipersecreción bronquial; al igual que los corticoides sistémicos e inhalados como terapia antiinflamatoria, semejando la fisiopatología de asma bronquial. En las pruebas de función pulmonar es frecuente encontrar un patrón obstructivo asociado a una capacidad vital forzada (CVF) disminuida, con un deterioro en el tiempo. Las atelectasias son complicaciones frecuentes, muchas de ellas de difícil manejo.^{7,8}

Enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva: Las complicaciones pulmonares comparten características obstructivas y restrictivas. La enfermedad pulmonar obstructiva es el resultado de la limitación del flujo aéreo y la presencia de traqueobroncomalacia que puede conducir a la obstrucción aguda o colapso, mientras que la enfermedad pulmonar restrictiva está dada por alteraciones en la caja torácica ya sea por aplastamientos vertebrales, sobre todo las lumbares (*plati espondilea*) o las deformidades propias asociadas en las costillas (articulaciones condrocostales rígidas, costillas más horizontales y escoliosis, xifosis, xifo escoliosis o pectum carinatum); deformidad provocada por la alteración en los cuerpos vertebrales más móviles de la columna, debido a una maduración anormal como resultado de una incompleta osificación endocondral. Se suma a las deformidades torácicas, la afectación neurológica, la presencia de hepatoesplenomegalia y la afectación del parénquima pulmonar (hipertensión pulmonar); lo que determina la disminución de la función pulmonar ocasionando frecuentes episodios de déficit de oxígeno y reducción de la capacidad residual funcional. Estas alteraciones también van a provocar un aumento de infecciones pulmonares con lo cual la fisioterapia respiratoria va a ser imprescindible^{9, 10, 11, 12}

Con el objetivo de detectar oportunamente enfermedad pulmonar restrictiva u obstrucción de la vía aérea y desarrollo de apnea obstructiva del sueño se recomienda valoración clínica neumológica basal con los siguientes estudios: radiografía de tórax, oximetría diurna-nocturna, polisomnografía y prueba de caminata de 6 minutos; siendo esta última de las pruebas más utilizadas para valorar la tolerancia al esfuerzo; esta es una prueba submáxima, de campo y de un solo estadio, que tiene por objetivo valorar de forma indirecta

la capacidad de ejercicio funcional de la persona al recorrer caminando la mayor distancia posible en un tiempo de 6 minutos.^{9, 10, 11, 12}

Enfermedad pulmonar intersticial: La enfermedad pulmonar intersticial o pulmonar difusa (EPI) comprende un grande y heterogéneo grupo de raras alteraciones, caracterizadas por la existencia de infiltrados difusos en la radiografía de tórax, un defecto restrictivo funcional y una alteración en el intercambio gaseoso con hipoxemia progresiva. Todo ello es consecuencia de la inflamación de los espacios aéreos distales y del intersticio pulmonar, con un dato histológico general común, el engrosamiento de las paredes alveolares. Dentro de las causas la que nos interesa se puede englobar a las asociadas a otras patologías por depósito.

La sintomatología es propia de una enfermedad pulmonar restrictiva y se caracteriza por: tos, que suele ser seca y se detecta en el 75% de los casos; disnea de esfuerzo progresiva (suele asociarse a alteraciones en la radiografía de tórax, no obstante pueden presentar disnea con radiografía normal), intolerancia al ejercicio, taquipnea, fallo para medrar y pérdida de peso. Los datos más relevantes a la exploración física son estertores crepitantes y la acropaquía, aunque no están presentes en todos los casos. La espirometría muestra un patrón restrictivo en la mayor parte de los casos; la saturación de oxígeno es normal en la enfermedad leve, pero a medida que progresa aparece desaturación nocturna; la hipercapnia no suele detectarse hasta los últimos estadios de la enfermedad; En la rx de tórax los infiltrados son predominantemente intersticiales (75%), mixtos (13%) o alveolares (8%). En estos casos, la hipoxemia y los cambios estructurales en el pulmón contribuyen a incrementar la presión arterial pulmonar; sin embargo no se encuentra bibliografía que reporte casos asociados a mucopolisacaridosis.¹³

Hipertensión pulmonar: En España en una revisión retrospectiva de los hallazgos clínicos, audiológicos y terapéuticos realizados a 9 niños diagnosticados de MPS en el 2011, la presencia de SAHOS tuvo una prevalencia entre 40-90%.¹⁴

El SAHOS se ha asociado a desarrollo de hipertensión pulmonar como complicación, esta se define como la existencia de una cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, con presión sistólica mayor de 35 mmHg; así como la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm Hg. Las

desaturaciones de oxígeno durante el sueño son frecuentes en niños con SAHOS. La hipoxia induce vasoconstricción pulmonar y puede conducir a elevación de la presión de la arteria pulmonar, que de forma persistente puede conducir a su vez a hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Otro factor contribuyente es el patrón respiratorio de hipoventilación obstructiva que se caracteriza por largos períodos de aumento de la resistencia de las vías aéreas superiores e hipercapnia, con o sin hipoxemia. Por ello en los niños es necesario el registro continuado de anhídrido carbónico (CO₂) al final de la espiración y/o transcutáneo. Esta hipercapnia intermitente nocturna lleva al aumento de la presión en la arteria pulmonar.

15

Manifestaciones respiratorias en diferentes tipos de mucopolisacaridosis. ⁹

Tipo de MPS	Obstrucción de vía aérea superior	Obstrucción de vía aérea inferior	Enfermedad pulmonar restrictiva
I	+++	+++	+++
II	+++	+++	++
III	Mínima	Mínima	Mínima
IV	++	+	+++
VI	+++	+++	++
VII	+++	+++	++

Trastornos del sueño: Podemos encontrar la presencia de apneas obstructivas, hipopneas o apneas centrales. También existen trastornos de regulación del sueño principalmente en las MPS tipo III. La presencia de apneas obstructivas del sueño es un hecho frecuente en las MPS tipo I, II, IV y VI y se asocia a una elevada morbimortalidad ¹⁰. Las apneas obstructivas son de causa multifactorial debido a los depósitos de glicosaminoglucanos teniendo como causa macroglosia, engrosamiento de tejidos blandos, hipertrofia amigdalina, palatina y faríngea, reducción de la permeabilidad nasal, rinitis crónica y secreciones viscosas. Se suma a lo anterior la presencia de anomalías faciales, que en conjunto llevan al colapso de la vía aérea superior. Un estudio del grupo de Jhon y colaboradores, mostró que 85% de los pacientes con MPS presentaba algún grado de apnea obstructiva del sueño sin existir alguna relación entre los aspectos clínicos sugerentes de apnea y los hallazgos del polisomnograma, sugiriendo que este estudio debe practicarse en forma precoz. Otro estudio de Leighton y colaboradores involucró a 26

pacientes con MPS concluyó que la severidad de las apneas pueden estar asociadas con el tipo de MPS.

La enfermedad pulmonar restrictiva de los pacientes con MPS reduce aún más el umbral de desaturación nocturna y retención de CO₂.¹⁶ Las apneas obstructivas del sueño conducen a un anormal ciclo de sueño-vigilia, con una reducción de los tiempos de sueño profundo y por ende potencial trastorno conductual durante el día. Las apneas de origen central en los pacientes con MPS se deben fundamentalmente a compresión de medula espinal, o por efecto de aumento de la presión intracraneana ya sea por hidrocefalia o por efecto a nivel de tronco encefálico.¹⁷

Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño: Los criterios de definición de esta entidad se han ido modificando en los últimos años para ajustarlos a la fisiología de la edad pediátrica. Por una parte no es necesaria una apnea de diez segundos, criterio usado en adultos¹⁸, para que se produzcan en niños desaturaciones de oxígeno y retención de CO₂ de significación patológica. Por otra parte la somnolencia diurna excesiva no es un síntoma cardinal en la infancia y como hecho diferenciador con el adulto existe la evidencia de que en los niños es muy importante la hipoventilación o la hipopnea, en ocasiones de mayor frecuencia que la interrupción total de flujo aéreo.

Tipos de apneas:

- Apnea obstructiva: cese del flujo aéreo en nariz y boca durante más de 2 ciclos respiratorios mientras se mantienen los movimientos toraco-abdominales.¹⁹
- Apnea central: cese de flujo aéreo y de los movimientos toraco-abdominales durante más de 2 ciclos respiratorios.¹⁹
- Apnea mixta: es una apnea que comienza como obstructiva y termina como central o viceversa.¹⁹

Por tanto, se podría definir la apnea obstructiva del sueño en niños como la ausencia parcial (hipopnea) o total (apnea) de flujo aéreo nasal y oral, de duración superior al duplo de un ciclo respiratorio, en presencia de actividad muscular continua torácica y abdominal, producida durante el sueño, que ocasiona disminución de la saturación oxígeno acompañada o no de incremento de la retención del CO₂.²⁰

La prevalencia del SAHOS en los niños de 4-5 años se estima entre 0,2% y 4,1% con un pico de incidencia máxima entre los 2 y 6 años (calidad de evidencia alta).²⁰ La causa más frecuente de SAHOS en la infancia es la hipertrofia adenoamigdalár (calidad de evidencia alta), sin embargo como ya hemos explicado anteriormente la mucopolisacaridosis produce obstrucción de vías aéreas que traen como resultado apneas obstructivas, siendo la prevalencia distinta en este grupo de pacientes. A nivel internacional ha sido investigada la prevalencia de esto realizándose un estudio en Turquía, publicado en el 2013 donde reportan una prevalencia de SAHOS del 95% en pacientes con mucopolisacaridosis ²¹, así como otro estudio publicado en el 2014 realizado en Brasil donde se reporta una prevalencia del 69.8% en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, II y VI.

Las manifestaciones clínicas del SAHOS en la infancia son variadas dentro de las cuales destacan el ronquido, pausas respiratorias, respiración ruidosa, etc; presentando consecuencias inmediatas de la obstrucción de la vía aérea superior como aumento del trabajo respiratorio, hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño e hipoventilación alveolar, que pueden conducir a retraso de crecimiento y desarrollo, hipertensión pulmonar y finalmente cor pulmonale; así como alteraciones del aprendizaje y del comportamiento y en los casos de obesidad la asociación con síndrome metabólico (calidad de evidencia alta) ²¹. De tal forma que los datos más importantes en el interrogatorio dirigido durante el dormir en niños son presencia de ronquido e intensidad de este o respiración ruidosa, evidencia de pausas respiratorias, incremento en la dificultad respiratoria, posiciones anormales como hiperextensión del cuello, prono con las piernas flexionadas debajo del tronco, semifowler, sueño inquieto, sudoración profusa, despertares frecuentes, enuresis secundaria, alteraciones de conducta, desempeño escolar deficiente, somnolencia diurna excesiva en niños obesos o casos graves, respiración oral diurna, falta de medro, infecciones de vía aérea superior frecuentes (sinusitis, otitis media)²². Por otro lado los datos más importantes en la exploración física son: facies adenoidea, voz nasal, respiración oral y mala oclusión dental, micro y retrognatia, macroglosia, hipertrofia amigdalina, incremento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, tensión arterial y somatometría. ²²

El método diagnóstico de elección para SAHOS es la polisomnografía. Los criterios polisomnográficos para el diagnóstico de SAHOS en niños y su correlación clínica no están

suficientemente definidos. La sociedad Americana Torácica (AST) considera diagnóstico de SAHOS en el niño un Índice de Apnea ≥ 3 siempre y cuando exista una clínica compatible con la enfermedad. Las apneas centrales son frecuentes en los niños y sólo se consideran patológicas si duran más de 20 segundos o se acompañan de desaturaciones.^{19, 23}

GRADOS DE APNEA

- Leve: crecimiento normal, desarrollo y estudio cardiológicos normales. Índice de apnea 1 – 3, SaO₂ mayor a 92% salvo leves caídas.
- Moderada: Sintomatología notable. Índice de apnea 4-9. SaO₂ 80 %.
- Grave: Sintomatología importante. Índice de apnea igual o mayor de 10.

El manejo de las apneas obstructivas del sueño en los pacientes con MPS, comprende como primera etapa el manejo quirúrgico adenotonsilar, situación que es generalmente transitoria para posteriormente planificar el soporte ventilatorio, dependiendo de la gravedad.²³ Es común en los niños con mucopolisacaridosis la recidiva posquirurgia del SAHOS, debido al anillo de Waldeyer.²⁴ En algunos casos puede ser necesario recurrir a la administración de una presión continua positiva en la vía aérea (CPAP) o presiones positivas a dos niveles (BiPAP). El CPAP o BiPAP dispone de mascarillas pediátricas que consiguen una mejor tolerancia del tratamiento. Las necesidades de presión deben ser individualizadas, no existiendo criterios en relación con la edad o con la patología subyacente. Es necesario efectuar un ajuste individualizado de la presión así como la reevaluación periódica de la misma con registro polisomnográfico.²⁵ Un inconveniente importante de esta modalidad de tratamiento radica en la tolerancia y cumplimiento del mismo, siendo fundamental concientizar a la familia y al niño cuando sea posible de su importancia. Temporalmente, y de forma paliativa, se ha recurrido a la administración de oxígeno para reducir el índice de apnea-hipopnea de niños con SAHOS²⁵, aunque este método no es del todo aceptado. En último término existe la traqueostomía (TQT) la cual debe ser siempre evaluada por un equipo multidisciplinario junto a los padres, considerando no sólo variables biológicas, sino biopsicosociales (situación social, red de apoyo, habitabilidad de vivienda, educación de los padres). Las indicaciones de TQT son: obstrucción severa de vía aérea superior, no mejoría

clínica con presión positiva de vía aérea, estridor severo asociado a infiltración laríngea de GAGS, traqueobroncomalacia severa y obstrucción múltiple de la vía aérea inferior. ²⁶

5. JUSTIFICACIÓN

En las enfermedades de depósito lisosomal, la mucopolisacridosis es la más frecuente vista en la consulta de neumología pediátrica, la mucopolisacaridosis, es una enfermedad debido a déficit enzimático específico encargado del metabolismo de los glicosaminoglicanos, cuyo déficit desencadena la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos donde estos se encuentran más representados. Lo anterior provoca consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas, como sistema músculo esquelético, nervioso, respiratorio, digestivo, renal, cardiovascular, etc.

Dentro de las valoraciones realizadas por Neumología Pediátrica, en la mucopolisacaridosis tenemos manifestaciones respiratorias, tanto superiores como inferiores, dentro de las manifestaciones respiratorias tenemos trastornos del sueño, enfermedad pulmonar intersticial e involucro en la caja torácica, desconociendo con exactitud la frecuencia de cada uno de estos en estos pacientes.

De acuerdo al protocolo de estudio de la clínica de enfermedades de depósito lisosomal, estos pacientes se envían a valoración por neumología pediátrica, no teniendo registrado los hallazgos globales vistos, revisando la literatura existe información casi nula, sobre la experiencia de estos pacientes en los diferentes centros donde son atendidos a nivel internacional, por lo que sería muy valioso revisar lo que se ha hecho, mostrar los resultados y difundirlos, todo esto para mostrar lo que encontremos, realizar protocolos de estudio encaminados en el seguimiento, para mejorar su diagnóstico y calidad de vida.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: PREGUNTA.

Con el presente estudio se pretende obtener el tipo de manifestaciones respiratorias en estos pacientes y con esto realizar protocolos diagnóstico-terapéuticos con la finalidad de difundir la información obtenida, realizar protocolos de estudio y así mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

6.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las manifestaciones respiratorias, encontradas en los pacientes con mucopolisacaridosis que son vistos en la clínica de enfermedades lisosomales en la UMAE Hospital general Centro Medico Nacional “La Raza”?

7. OBJETIVOS:

7.1 OBJETIVO GENERAL:

Determinar cuáles son las manifestaciones respiratorias más comunes en los pacientes con mucopolisacaridosis, que son atendidos en la UMAE del HG CMN la Raza en la clínica de enfermedades lisosomales y son valorados por el servicio de neumología pediátrica.

7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar la frecuencia de los trastornos del sueño, encontrados en los pacientes con mucopolisacaridosis, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.
2. Determinar los tipos de los trastornos del sueño, encontrados en los pacientes con mucopolisacaridosis, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.
3. Determinar la frecuencia de enfermedad pulmonar intersticial, en los pacientes con mucopolisacaridosis, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.
4. Determinar el grado de afección de la enfermedad pulmonar intersticial, en los pacientes con mucopolisacaridosis, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.
5. Determinar la frecuencia alteraciones en la caja torácica, en los pacientes con mucopolisacaridosis, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.
6. Determinar la frecuencia de Hipertensión pulmonar, atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales, de la UMAE HGCMN La Raza.

8. HIPÓTESIS:

- No es necesario, ya que es un estudio descriptivo.

9. MATERIAL Y MÉTODO

9.1 TIPO DE ESTUDIO

9.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio Epidemiológico, descriptivo.

Por el control de la maniobra: Observacional

Por la captación de la información: Retrospectivo.

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal

Serie de casos.

9.1.2 LÍMITE DE ESPACIO

Servicio de Neumología Pediátrica y Clínica de enfermedades lisosomales de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

9.1.3 UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes de pacientes de la clínica de enfermedades lisosomales de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza” que se atendieron en la consulta externa de neumología pediátrica.

9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

9.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes del Género femenino y masculino
2. Edad entre 0 a 16 años.
3. Diagnostico confirmado de mucopolisacaridosis, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
4. Pacientes que cuenten con valoración por neumología pediátrica.

9.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con expedientes incompletos.

9.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

No requiere, dado que se trata de un estudio observacional, serie de casos y se incluirán todos expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

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

9.4 MÉTODOS

- I. Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo en el cual se seleccionaron pacientes que acudieron a consulta en la clínica de Nacional de Referencia de Enfermedades por Deposito Lisosomal, con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis.
- II. Se seleccionaron a los pacientes que acuden a consulta en la clínica de Nacional de Referencia de Enfermedades por Deposito Lisosomal, con diagnóstico de mucopolisacaridosis y que tengan evaluación por neumología pediátrica, de la Unidad de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González” del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.
- III. Se realizó búsqueda de expedientes de estos pacientes para determinar a través de los mismos, la búsqueda de manifestaciones respiratorias.
- IV. Se llenó la hoja de captura de datos (Anexo 1).
- V. Se analizaron los resultados.
- VI. Se presentan en gráficas los resultados.
- VII. Se hacen conclusiones pertinentes de la investigación
- VIII. Se imprimió y se presenta como tesis para obtener el diploma de especialidad en pediatría.
- IX. Se presentara en congresos, de acuerdo a la especialidad.
- X. Se publicará en una revista indexada.

9.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana y moda; así como porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para sistema operativo Mac OS X.

9.6 VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE:

VARIABLE: MUCOPOLISACARIDOSIS

DEFINICION CONCEPTUAL: Grupo de enfermedades originadas en errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos, acumulándose progresivamente en los lisosomas del tejido conectivo.³

DEFINICION OPERACIONAL: Pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis, confirmado y consignado en el expediente clínico.

ESCALA DE MEDICION: Ordinal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANALISIS: Tipo I, II, III, IV, VI, VII.

VARIABLES DEPENDIENTES:

VARIABLE: TRASTORNOS DEL SUEÑO

DEFINICION CONCEPTUAL: Serie de alteraciones relacionadas con el proceso de dormir, existiendo tanto en las etapas de inicio, mantenimiento, como durante el ciclo sueño – vigilia.

28

DEFINICION OPERACIONAL: Se sustentara en una historia clínica completa, que incluya historia de los hábitos de sueño, apoyada por un registro de sueño realizado por el paciente y/o por la información del familiar.

ESCALA DE MEDICION: Ordinal

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANALISIS: Apneas / Hipoapneas / Apnea central

VARIABLE: SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

DEFINICION CONCEPTUAL: ausencia parcial (hipopnea) o total (apnea) de flujo aéreo nasal y oral, de duración superior al duplo de un ciclo respiratorio, en presencia de actividad muscular continua torácica y abdominal, producida durante el sueño, que ocasiona

disminución de la saturación de oxígeno acompañada o no de incremento de la retención del CO₂.²⁰

DEFINICIÓN OPERACIONAL: se considera diagnóstico de SAHOS en el niño un Índice de Apnea ≥ 3 siempre y cuando exista una clínica compatible con la enfermedad

ESCALA DE MEDICIÓN: Ordinal

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANÁLISIS: Índice de apnea hipoapneas: 1- 3 leve, 4 – 9 moderado, > 10 severo.

VARIABLE: INDICE DE APNEA HIPOPNEA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Número de apneas e hipopneas por hora de sueño.²⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo referido en el reporte de polisomnografía.

ESCALA DE MEDICIÓN: Continua.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Índice.

VARIABLE: SAHOS LEVE

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Índice de apnea 1 – 3. SaO₂ mayor a 92% salvo leves caídas.²⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo referido en reporte de polisomnografía.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica (Si – No)

VARIABLE: SAHOS MODERADO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Índice de apnea 4-9. SaO₂ 80 %.²⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo referido en reporte de polisomnografía.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica (Si – No)

VARIABLE: SAHOS SEVERO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Índice de apnea igual o mayor de 10. ²⁶

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo referido en reporte de polisomnografía.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica (Si – No)

VARIABLE: ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: : La enfermedad pulmonar intersticial o pulmonar difusa (EPI) comprende un grande y heterogéneo grupo de raras alteraciones, caracterizadas por la existencia de infiltrados difusos en la radiografía de tórax, un defecto restrictivo funcional y una alteración en el intercambio gaseoso con hipoxemia progresiva, en las que las principales alteraciones anatomopatológicas afectan a las estructuras alveolointersticiales.

13

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Pacientes que cuenten con diagnóstico clínico e imagenológico en consulta externa de pediatría (disnea de esfuerzo progresiva, tos, seca y difícil de controlar; suele asociarse a alteraciones en la radiografía de tórax y tomografía).

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica. (Si - No)

VARIABLE: ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Enfermedad que se caracteriza por presentar una disminución de la capacidad de los pulmones, bien sea por una alteración del parénquima pulmonar (fibrosis) o de la pared torácica, limitando su expansión (cifoescoliosis severa, parálisis muscular). Se presenta en la espirometría una disminución de la capacidad vital forzada (FVC < 80%), disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1 < 80%), manteniendo un cociente FEV1/FVC normal (>70%). ^{9, 10, 11, 12}

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo reportado en la espirometría.

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica. (Si - No)

VARIABLE: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Enfermedad pulmonar donde existe un obstáculo a la salida del aire. Se presenta en la espirometría una capacidad vital forzada normal (FVC > 80%), disminución del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1 < 80%), cociente FEV1/FVC disminuido (>70%).^{9, 10, 11, 12}

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Lo reportado en la espirometria

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica. (Si - No)

VARIABLE: HIPERTENSIÓN PULMONAR

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: se define como la existencia de una cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio; así como la demostración de una presión capilar pulmonar (PCP) menor de 15 mm Hg.²⁹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: se documentara del expediente electrónico la presencia de hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANÁLISIS: Si - No

VARIABLE: GRADO DE LA HIPERTENSION PULMONAR

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Leve < 30 mmHg, moderada 30 – 45 mmHg, severa > 45 mmHg.²⁷

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Grado de severidad de acuerdo a la cifra de presión de la arteria pulmonar medida con ecocardiograma.

ESCALA DE MEDICIÓN: Ordinal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANÁLISIS: Leve, moderada y severa

VARIABLE: TÓRAX RESTRICTIVO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Caja torácica pequeña y rígida. La restricción de la caja torácica, reduce la capacidad pulmonar total, lo que ocasiona incremento de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen corriente. ¹

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se sustentara en base a una historia clínica completa, apoyada por estudios imagenológicos (radiografía, Tomografía)

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

UNIDAD DE ANÁLISIS: Dicotómica (Si - No)

9.7 RECURSOS:

9.7.1 RECURSOS HUMANOS:

a) Asesor de Tesis de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez

b) Tesista Dra. Carla Guerra Cabrera, residente de 4º. Año de Pediatría, de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

c) Maestro en Ciencias Médicas Dr. Francisco Cruz Olivo de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

9.7.2 RECURSOS MATERIALES:

El costo de las visitas en consulta externa es parte de la terapéutica utilizada por el hospital para el manejo de estos pacientes y por lo tanto no implica mayor gasto para el hospital.

Los expedientes son los documentos legales que se generan al estar hospitalizados los pacientes de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, lo cual no genera mayor gasto para el hospital.

9.7.3 RECURSOS ECONÓMICOS:

El material de papelería, (lápices, hojas) fue proporcionado por el investigador.

Las computadoras son propiedad de los médicos que realizan el protocolo.

9.8 FACTIBILIDAD:

Somos un hospital de tercer nivel el cual cuenta con los servicios adecuados, como clínica de enfermedades lisosomales, neumología pediátrica, cardiología pediátrica, radiología e imagen y clínica de sueño, todos estos servicios involucrados colaborarán con la realización de este protocolo.

9.9 DIFUSIÓN DE RESULTADOS:

- a) El proyecto se presenta como tesis de postgrado para obtener el diploma de especialista de pediatría médica.
- b) Se presentará en congresos relacionados de la especialidad.
- c) Se solicitará la publicación del estudio en una revista indexada.

9.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Se llevaron a cabo en el estudio de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki, la ley General de Salud de la República Mexicana y la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables.

9.11 INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO DE LOS PADRES:

Debido a que es un estudio retrospectivo no requiere consentimiento informado

10. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, serie de casos, donde se valoró los expedientes de 12 pacientes, que son atendidos en la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Deposito Lisosomal, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General “Dr. Gaudencio González” del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F; con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis.

De estos 12 pacientes se valoró su expediente, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión, encontrando que sólo 11 de ellos cumplían con los requisitos para el estudio, el paciente faltante, fue debido a expediente que se encuentra incompleto.

Debemos de mencionar, que este estudio contó con la principal limitante, que es un estudio retrospectivo, por lo cual valoramos con lo ya hecho, teniendo que incluir a los pacientes, por grupo, esto debido a que, por sus condiciones neurológicas, no se ha podido realizar protocolo de estudio completo, principalmente por la negativa de los padres a someterlos en estudios, por lo difícil de su manejo, y/o en algunos, como en la tomografía, ya que esta, tendría que ser sedados, argumentando que son de vía aérea difícil.

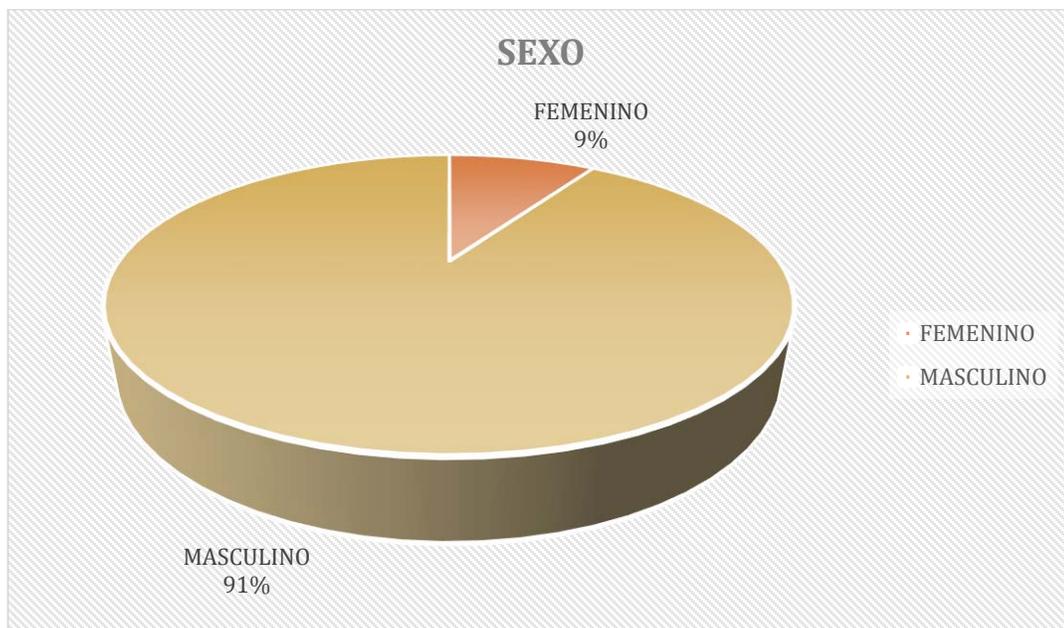
De los 11 pacientes en estudio, se realiza el llenado de la hoja de captura obteniendo las siguientes variables: edad, sexo, escolaridad, antecedentes de importancia de madre y padre, consanguinidad, personales no patológicos (humedad, presencia de animales, plantas, fauna nociva, exposición a humos), tipo de mucopolisacaridosis, edad de inicio de síntomas respiratorios, edad de inicio de síntomas generales, IVRS frecuentes, datos clínicos sugestivos de SAHOS, severidad de SAHOS y tipo de tratamiento, presencia de enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, tórax restrictivo, exploración física (presencia de fascies adenoideas, voz nasal, respiración oral, mala oclusión dental, macroglosia, hipertrofia amigdalina, reforzamiento de segundo ruido, dedos hipocráticos), presencia de estertores crepitantes; agrupándolos por grupo de enfermedad pulmonar para su análisis.

Se utilizó, estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana, y moda; así como porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para sistema operativo Mac OS X.

De los 12 pacientes iniciales, se revisaron los expedientes, donde el 83.3% correspondió a sexo masculino y 16.7 % al sexo femenino encontrándose al momento del estudio una edad media de 8.8 años, máxima 15 y mínima de 4 años. Al descartar 1 paciente por expediente incompleto, se procedio al inicio del análisis.

DATOS DEMOGRÁFICOS

GÉNERO: De los 11 pacientes, 9 %, son del sexo femenino y 91 % del sexo masculino (Gráfica 1).



EDAD:

La edad media fue de 8.4 años, mínima 4 años y máxima 15 años.

ESCOLARIDAD:

En cuanto a la escolaridad el 36% no acude a la escuela, el 45% va a escuela especial y solo el 18% acuden a escuela normal.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Solo 9% de los padres refirieron padecer rinitis alérgica, en cuanto a las madres el 9% cuenta con diagnóstico de rinitis alérgica, el 18% refirieron padecer alguna otra patología y el resto sin algún otro antecedente de importancia. El 100 % de los familiares refirieron no tener consanguinidad.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS:

En cuanto a factores ambientales se refiere el 54 % está expuesto a tabaquismo pasivo, 63% a humedad, 18% a animales y 63% plantas intradomiciliarias. El 90% cuenta con inmunizaciones completas.

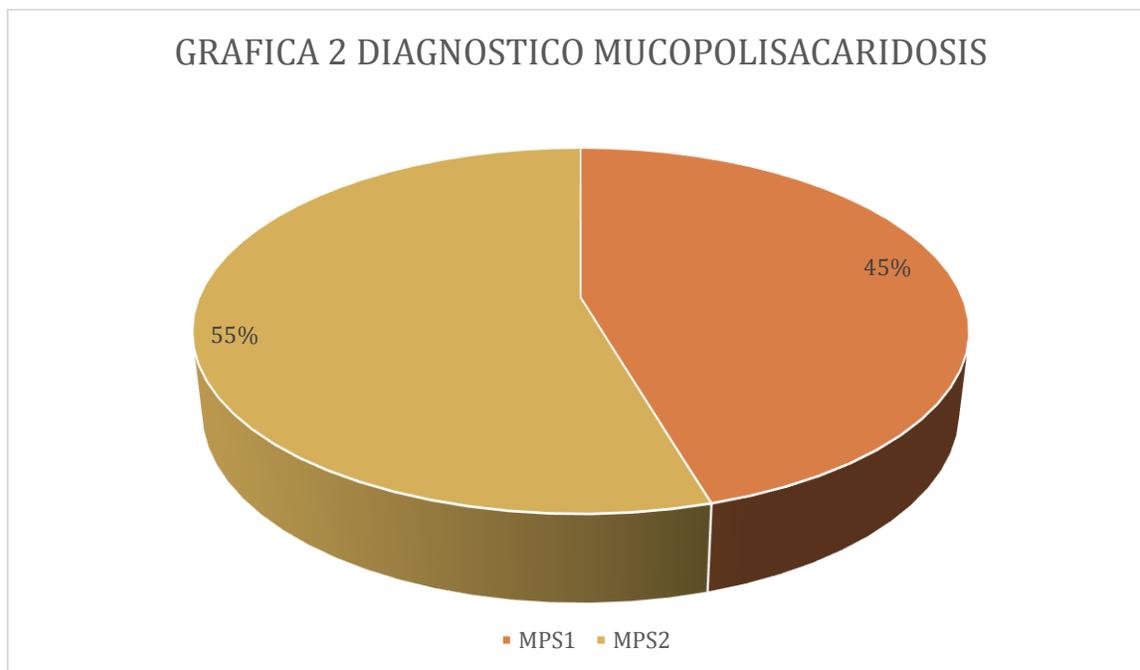
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Dentro de los antecedentes personales patológicos: el 27% curso con enfermedad exantemática (varicela), el 45 % refieren antecedente alérgico, siendo un 60 % a la enzima que conforma su tratamiento de base; el 81 % tiene antecedentes quirúrgicos realizándose adeno-amigdalectomía en el 33 % de los casos, hernioplastia umbilical en el 55 % y plastia inguinal en el 33 %; el 100 % tiene antecedente de hospitalizaciones, de las cuales el 72% secundaria a proceso respiratorio (37.5% asociado a neumonías).

DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISACARIDOSIS

De la población en estudio: 45% tenía el diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo 1 y el 55% mucopolisacaridosis tipo 2. (Gráfica 2).

GRAFICA 2 DIAGNOSTICO MUCOPOLISACARIDOSIS



En cuanto a la edad al diagnóstico de MPS, se encontró una media de 3.5 años, una edad mínima 7 meses, máxima a los 10 años; refiriendo inicio de síntomas generales, con una media a los 12 meses, en pacientes con MPS tipo 1 y una media a los 32 meses en MPS tipo 2.

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y SÍNTOMAS GENERALES:

En cuanto al inicio de los síntomas respiratorios, se encontró una media de 8 meses, mínima de 1 mes, máxima de 12 meses en la MPS tipo 1; y de 3.5 meses, con mínima de 1 mes y máxima de 12 meses en la MPS tipo 2. Encontrando las siguientes diferencias:

En la MPS tipo 1 el inicio de síntomas generales tuvo una edad media de 12 meses, mínima de 6 meses y máxima de 24. El inicio de los síntomas respiratorios contó con una media de 6 meses, mínima de 1 y máxima de 12 meses, observando que los síntomas en la MPS tipo 2 empezaron meses después, de tal forma que el inicio de los síntomas generales, tuvo una edad media de 32 meses, mínima de 12 y máxima de 120; en cuanto a síntomas respiratorios se observó inicio más temprano en la MPS tipo 2, siendo la edad media de 3.5 meses, mínima 1, máxima 12 meses. (Tabla 1)

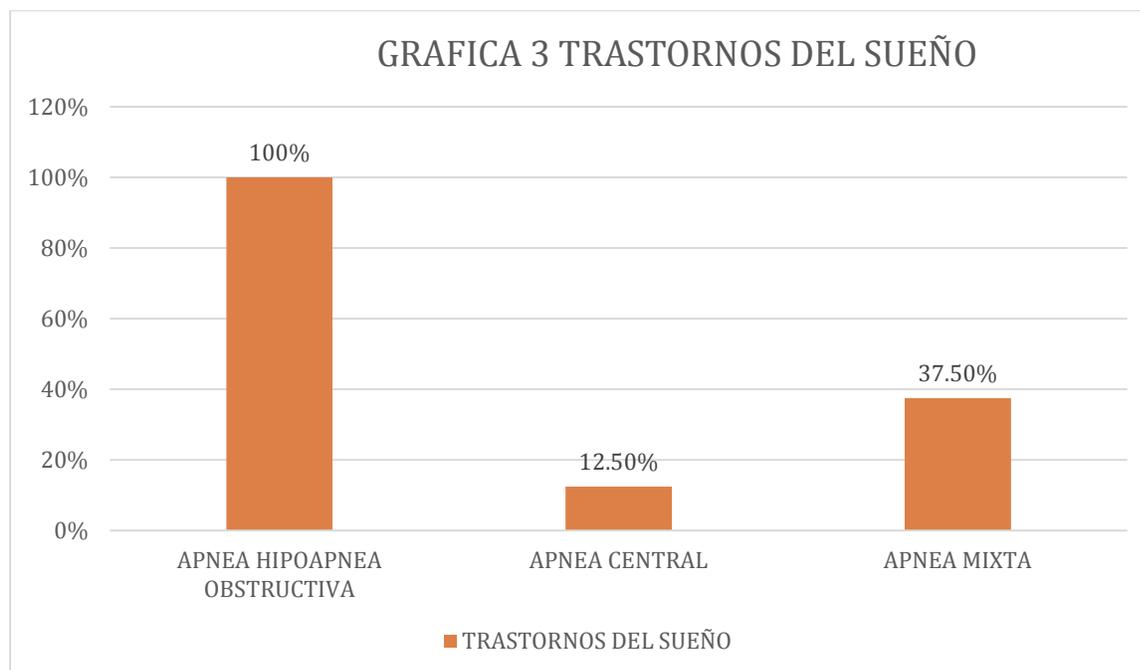
TABLA 1 INICIO DE SINTOMAS MUCOPOLISACARIDOSIS			
MPS 1	MEDIA	MINIMA	MAXIMA
SINTOMAS GENERALES	12	6	24
SINTOMAS RESPIRATORIOS	6	1	12
MPS 2			
SINTOMAS GENERALES	32	12	120
SINTOMAS RESPIRATORIOS	3.5	1	12

- En meses

TRASTORNOS DEL SUEÑO

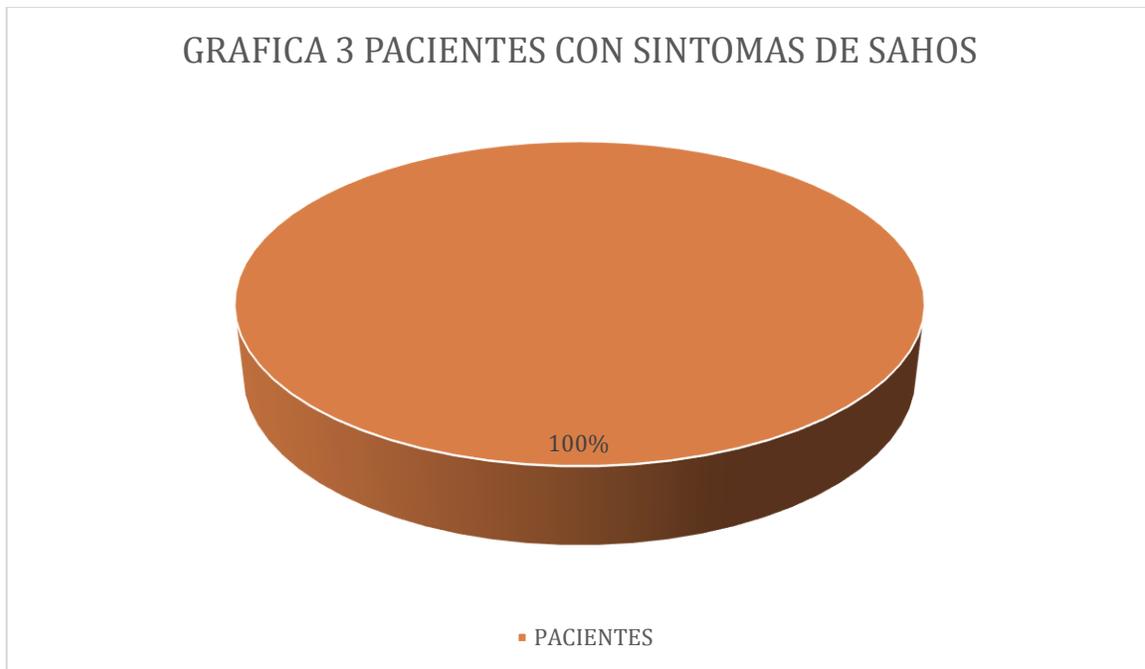
En los 8 pacientes estudiados, encontramos que el 100% presenta apnea-hipoapnea obstructiva del sueño, un 12.5% apnea central, y 37.5% apneas mixtas.

No se encontró ningún paciente con trastorno en la regulación del sueño. (Gráfica 3).

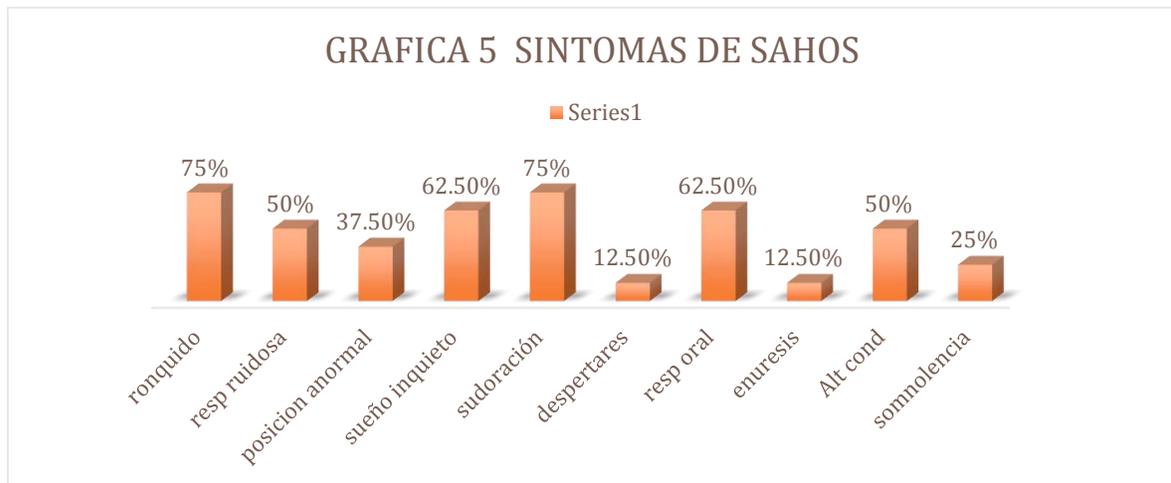


SÍNTOMAS DE SÍNDROME DE APNEA - HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El 100 % de los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de SAHOS (gráfica 4). En este punto solo entraron 8 pacientes de los 11, debido a que los padres están renuentes a realizarles el estudio y en uno, debido a llevar 3 intentos en la clínica de sueño, no pudiendo realizar el estudio.



Tomando en cuenta los 8 pacientes, el 75% presentó ronquido, 75% sudoración nocturna, 62% sueño inquieto, 62% respiración oral, 50% alteraciones de conducta, 50% respiración ruidosa, 37.5 % posición anormal al dormir, somnolencia diurna solo el 25 %, 12.5 % despertares frecuentes y 12.5 % enuresis. Cabe mencionar que el 100 % de ellos tuvo infecciones de vías respiratorias superiores frecuentes. (Gráfica 5).



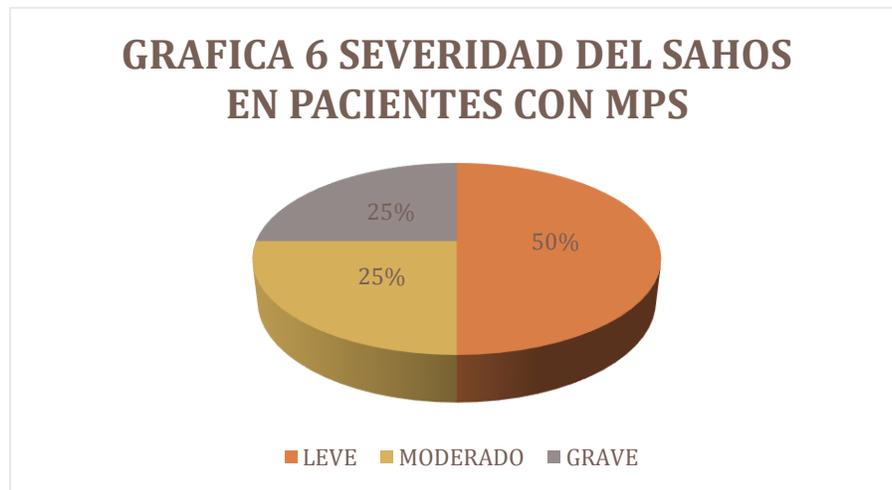
SÍNTOMAS DE SAHOS POR TIPO DE MPS:

Se observaron diferencias en cuanto a la edad de inicio y la presencia de los síntomas de SAHOS, de acuerdo al tipo de MPS, observando que el ronquido se presentó en el 100 % de los pacientes con MPS tipo 1, a diferencia del 50 % en MPS tipo 2, con una media de 12 meses para MPS tipo 1 y una media de 48 meses para MPS tipo 2. La rudeza respiratoria se presentó en el 100 % de los pacientes con MPS tipo 1, respecto al 0 % en MPS tipo 2, con una media de 9 meses para la MPS tipo 1; pudiendo además, observar la significancia entre la presencia o ausencia de síntomas de acuerdo al tipo de mucopolisacaridosis

POLISOMNOGRAFIA

Todos los pacientes tuvieron diagnóstico de síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño (SAHOS), confirmado por polisomnografía de los cuales, el 50 % correspondía a SAHOS leve, 25 % SAHOS moderado y el 25 % SAHOS grave (gráfica 6). En cuanto al IAH, en ambos grupos se encontró una media de 12.2, mediana 5.4, moda 3, mínima 3 y máxima 48.5. Cabe destacar que observamos diferencias en la severidad del SAHOS de acuerdo al tipo de MPS, encontrándose que el 50 % de los pacientes con MPS tipo 1, presentaron un SAHOS leve contra un 75 % de los pacientes con MPS tipo 2, 25% presentaron SAHOS moderado en tipo 1 contra un 0 % en MPS tipo 2 y finalmente 25 % de los pacientes tuvieron SAHOS severo en ambos grupos. En cuanto al IAH, encontramos que el grupo de MPS tipo 1 presento mayor severidad, con respecto al grupo 2, obteniendo una media de 16.9,

mediana 8.2, mínima 3, máxima 48.5 y los IAH de los pacientes con MPS tipo 2 obtuvieron una media menor, de 7.5, mediana 3.3, mínima 3 y máxima 20.5.



HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

De la población en estudio se les realizó a todos, ecocardiograma siendo 5 los pacientes que cumplían criterios para diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, ameritaron tratamiento médico. Esto comprendía el 45% de la población, 40% con MPS tipo 1 y 60% con MPS tipo 2; el 80% se clasificó como hipertensión moderada y el 20% como leve, con reporte de presión media de la arteria pulmonar: media de 31.8 mmHg, mínima de 28 mmHg y máxima de 36 mmHg. Observando mayor predominio en pacientes con MPS tipo 2.

IMÁGENES RADIOGRÁFICAS

Cabe mencionar que el 100% de los pacientes, tienen imágenes radiológicas, de enfermedad intersticial pulmonar, aunque no completan el cuadro clínico, de esta entidad.

De estos pacientes, el 63% tenían patrón reticular y otro 63%, en vidrio deslustrado, con lo consiguiente el 36% tenían, 2 tipos de patrones radiológicos, siendo reticular y en vidrio deslustrado, al mismo tiempo.

A 4 de nuestros pacientes se les pudo realizar Tomografía Axial de tórax, encontrando, en 3 de ellos imágenes reticulares únicamente (75%), en otro paciente (25%), imágenes de

fibrosis pulmonar, representado por patrón en panal de abeja, en segmentos 10 de forma bilateral.

CAMINATA DE 6 MINUTOS

De la población en estudio solo un paciente se le realizó el test de caminata de 6 minutos, el resto de los pacientes por alteraciones en la conducta, retraso en el neurodesarrollo, alteraciones articulares, no se logra realizar esta. Se realizó la prueba únicamente a una paciente de 10 años de edad, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo 1, recorriendo 416 metros, no presentando desaturación de la oxihemoglobina, con recuperación a los 5 minutos.

ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR

Se tomaron en cuenta cuadro clínico y datos a la exploración física compatibles con enfermedad pulmonar intersticial como presencia o no de: disnea, cianosis y estertores crepitantes; encontrando 5 pacientes con sintomatología de los cuales: estos representan el 45% de la población con diagnóstico confirmado de MPS; 40% de tipo 1 y 60% de tipo 2; los síntomas que presentaron fueron: 100% con disnea, 80% estertores crepitantes y 0% cianosis. Siendo predominante la disnea y estertores crepitantes en los pacientes con MPS tipo 2 (60% y 60% respectivamente), y la acropaquia en los pacientes con MPS tipo 1 con un 40%.

TORAX RESTRICTIVO

Debido al inconveniente que nuestro estudio, fue retrospectivo, no pudimos concluir este punto, ya que faltaron en todos los pacientes, imágenes oblicuas, para valorar las articulaciones vertebro-costales y condrocostales.

MANIFESTACIONES PULMONARES EN GENERAL

Con la siguiente tabla, nos damos cuenta que todos los pacientes cursan con manifestaciones pulmonares, con un promedio de 1.9%. Tabla 2

TABLA 2. DE MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON MPS.

Paciente	SAHOS	EPI	TR	HAP	No. Enfermedades Pulmonares
1	SI	SI	NV	SI	3
2	SI	SI	NV	NO	2
3	SI	SI	NV	NO	2
4	SI	NO	NV	SI	2
5	SI	NO	NV	NO	1
6	SI	NO	NV	SI	2
7	NV	NO	NV	SI	2
8	SI	NO	NV	NO	1
9	SI	NO	NV	SI	2
10	NV	SI	NV	NO	2
11	NV	SI	NV	NO	2
Total	72%	45%	0	45%	Promedio 1.9

11. DISCUSIÓN

La mucopolisacaridosis es una enfermedad lisosomal, en la cual existe una deficiencia en las enzimas encargadas del metabolismo de los glucosaminoglucanos, acumulándose estos en diferentes tejidos a nivel intracelular. Lo anterior provoca consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas. Según el tipo de MPS el compromiso respiratorio puede ser precoz y más severo, afectando desde la vía aérea superior, inferior, parénquima pulmonar, compromiso neuromuscular y parrilla costal; dentro de las manifestaciones respiratorias tenemos trastornos del sueño, enfermedad pulmonar intersticial e involucro en la caja torácica, desconociendo con exactitud la frecuencia en cada uno de estos pacientes; siendo estas, una de las principales causas de morbimortalidad junto con complicaciones cardiovasculares. La literatura internacional menciona que es común que los pacientes tengan afectaciones en la vía aérea sin embargo se desconoce en México la prevalencia de estos trastornos.

Por lo que este trabajo es enfocado a encontrar la presencia, de las principales manifestaciones respiratorias en los pacientes que son atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales.

De acuerdo a lo reportado en la literatura, podemos encontrar la presencia de apneas obstructivas, hipopneas o apneas centrales. También existen trastornos de regulación del sueño principalmente en las MPS tipo III. Sin embargo en nuestra población de estudio, sólo se pudo corroborar apnea central en un paciente, representando el 12.5%, apnea mixta en un 37.5%, y 0% de trastorno de la regulación del sueño lo que corrobora con lo antes referido, ya que este último trastorno es más frecuente en MPS tipo III, del cual no tenemos ningún paciente en nuestra muestra.

De los doce pacientes con diagnóstico confirmado de MPS (50 % MPS tipo 1 y 50 % MPS tipo 2), el 100 % tenía sintomatología sugestiva de SAHOS, sin embargo únicamente el 66.6 % (n=8) contaban con polisomnografía, siendo estos los que se incluyeron al estudio, para valorar apnea-hipoapnea del sueño.

La edad media al diagnóstico de MPS fue de 37.6 meses (mínima de 6 meses y máxima de 60 meses), no coincidiendo con lo reportado en la literatura internacional ya que un estudio de EUA reporta que su edad promedio al diagnóstico fue de 48.4 meses ⁵, siendo que aquí en México se diagnostican casi un año antes, mientras que en otro estudio brasileño reporta que la edad al diagnóstico fue de 4.5 ± 5.1 años. ²⁸ coincidiendo más con lo reportado en EUA.

La edad media al diagnóstico de MPS tipo 1 fue a los 12 meses, refiriéndose en la guía de práctica clínica de mucopolisacaridosis tipo 1 en el año 2008 la presencia de infecciones frecuentes de vías respiratorias superiores u óticas desde los primeros meses de vida, la forma clínica grave desde los 2 meses de edad y la moderada desde los 3 a los 8 años. (Guía de Práctica Clínica, Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica, México: Secretaria de Salud; 2010.) La edad media al diagnóstico de MPS tipo 2 fue de 32 meses, coincidiendo con lo reportado en un estudio argentino realizado en el 2011 donde se reporta que los síntomas que aparecen en los primeros meses de vida suelen ser respiratorios (obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea generalmente purulenta, respiración bucal y apneas de sueño).³⁰

En cuanto a la apnea obstructiva del sueño, el 100% se corroboró, encontrando los síntomas con mayor frecuencia en MPS tipo 1, el ronquido en 100% de los pacientes al igual que rudeza respiratoria, sueño inquieto en un 75%, y en pacientes con MPS tipo 2, ronquido y sueño inquieto en un 50% de los pacientes. Coincidiendo de acuerdo a la guía de práctica clínica acerca del diagnóstico y tratamiento de apnea obstructiva del sueño donde reporta como síntomas principales el ronquido y pausas respiratorias. ³¹ Un estudio del grupo de Jhon y colaboradores, mostró que 85% de los pacientes con MPS presentaba algún grado de apnea obstructiva del sueño (AOS), sin existir alguna relación entre los aspectos clínicos sugerentes de apnea y los hallazgos del polisomnograma, sugiriendo que este estudio debe practicarse en forma precoz. Otro estudio de Leighton y colaboradores involucró a 26 pacientes con MPS concluyó que la severidad de las AOS pueden estar asociadas con el tipo de MPS. ³³

En cuanto al síndrome de apnea hipoapnea del obstructiva; El 100 % de los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de SAHOS; sin embargo solo 8 tuvieron estudio

confirmatorio mediante polisomnografía encontrando mayor predominio en síntomas como ronquido (75%), sudoración profusa (75%) y sueño inquieto (62%). De acuerdo a un artículo de Villa Asensi JR1 y cols. en el 2008, su prevalencia no es bien conocida pues no existen estudios epidemiológicos suficientemente amplios que hayan utilizado una técnica diagnóstica adecuada. La prevalencia de su síntoma principal, el ronquido, es muy variable según las distintas series publicadas: entre el 7% y el 16,7% en niños desde 6 meses hasta 13 años de edad y entre 5% y 14,8% en adolescentes. En un estudio realizado por Ugarte Libao R y cols. se encontró que el síntoma más relevante durante el sueño es el ronquido, pero también son evidentes las pausas respiratorias, estertores, sueño intranquilo, diaforesis, pesadillas, terrores nocturnos, enuresis y otros trastornos del sueño. ³²

Es de resaltar que el 100% de los pacientes, tienen imágenes radiológicas de enfermedad pulmonar intersticial, incluso uno por tomografía, con fibrosis pulmonar, sin embargo al juntarlos con los signos, síntomas y la exploración física, sólo se pudo corroborar esta entidad en un 45% de ellos, no encontrando referencias bibliográficas, con que comparar esta información.

De la población 5 pacientes cumplían criterios para diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, lo que corresponde a un 45% del total, 40% con MPS tipo 1 y 60% con MPS tipo 2; el 80% se clasificó como hipertensión moderada y el 20% como leve; la cual coincide con la bibliografía reportada por Álvarez y cols. en un estudio en el año 2006 donde reporta que las desaturaciones de oxígeno durante el sueño son frecuentes en niños con SAHOS. La hipoxia induce vasoconstricción pulmonar y puede conducir a elevación de la presión de la arteria pulmonar, que de forma persistente puede conducir a su vez a hipertensión pulmonar y cor pulmonale. ¹⁵ Al igual dentro de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar se encuentra la secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia, donde se encuentra la enfermedad pulmonar intersticial, patología que como se comentó previamente se ha observado en pacientes con mucopolisacaridosis.

12. CONCLUSIONES

1. La mucopolisacaridosis, independientemente del tipo, presenta como síntomas iniciales, manifestaciones respiratorias, principalmente de causa obstructiva, condicionando SAHOS.
2. En México, tal vez por la falta de recursos, es un país muy clínico, lo que nos lleva a pensar que esta es la causa de tener el diagnóstico de MPS casi un año antes(11 meses) a diferencia de los Estados Unidos y Brasil.
3. Los síntomas respiratorios, son los primeros en presentarse, teniendo una edad media de 5.7 meses para la MSP tipo 1 y 9.5 meses para la MPS tipo 2.
4. El trastornos de sueño mas frecuente fue la apnea obstructiva del sueño.
5. El síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño se encontró en el 100 % de nuestro grupo de estudio.
6. El 50 % requieren oxígeno suplementario durante el sueño y el 25%, necesidad de ventilación no invasiva.
7. Se observó una progresión del SAHOS en el 33.3 % de los pacientes bajo tratamiento, en la polisomnografía de control.
8. Las imágenes radiográficas aparecen antes que la sintomatología en enfermedad pulmonar intersticial, ya que el 100% tiene imágenes sugestivas, pero sólo el 45% cumple con el cuadro clínico.
9. La enfermedad pulmonar intersticial, es importante diagnosticarla, para dar manejo de sostén, y mejorar la calidad de vida, ya que será una enfermedad progresiva.
10. La hipertensión pulmonar puede ser multifactorial, debido tanto al SAHOS que se corroboró en el 100% de los pacientes, como en los casos de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar intersticial.
11. Es necesario realizar un protocolo de estudio para valorar a estos niños en la cuestión musculoesquelética a nivel torácico, que de una neumopatía restrictiva, ya que por el inconveniente en nuestro estudio, de ser retrospectivo, no fue posible

concluir esta entidad, por lo que se abre esta posibilidad de estudio, teniendo que realizarlo de forma prospectiva.

12. Consideramos de suma importancia, las valoraciones por el servicio de neumología pediátrica, en cuanto se realice el diagnóstico, esto debido nuestros resultados, ya que en promedio casi todos tienen 2 manifestaciones respiratorias, las cuales de no atenderse disminuyen la calidad de vida de nuestros pacientes y pueden incrementar la morbilidad y posteriormente mortalidad.
13. Así mismo considero importante, se brinde a los familiares orientación sobre la evolución y tratamiento, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, ya que se requiere tu total cooperación para llegar al diagnóstico y posteriormente brindar un tratamiento adecuado en ellos.

13. BIBLIOGRAFÍA:

1. Guía de práctica clínica Cuidados respiratorios en pacientes con mucopolisacaridosis y Enfermedad de Pompe. México: Secretaria de Salud; 2013.
2. González, A., Barcia, A., & Diaz, J. (2010). Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediatr*, 1, 24-36.
3. Kolodny, H., & Charria, G. (2003). Storage diseases of the reticuloendothelial system. *Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood* 6ª ed (pp. 1426). Estados Unidos: WB Saunders.
4. Kamin, W. (2008). Diagnosis and management of respiratory involvement in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*, 97(457), 57-60.
5. John, A., Fagondes, S., Schwartz, I., Azevedo, A., Barrios, P., Dalcin., et al. (2011). Sleep abnormalities in untreated patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Am J Med Genet*, 155(7), 1546-154.
6. Hernández, J. (2013). Compromiso respiratorio en pacientes con mucopolisacaridosis. *Neumol Pediatr*, 8(1), 27-33.
7. Leighton, S. E., Papsin, B., Vellodi, A., Dinwiddie, R., & Lane, R. (2001). Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. *International Journal of pediatric*, 58, 127-138.
8. Santos, S., Lopez, L., Gonzalez, L., & Dominguez, J. (2011). Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con inolar. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 62(6), 411-417.
9. Berger, K., Fagondes, S., Giugliani, R., Hardy, K., McAradle, C., & Scarpa, M. (2013). Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*, 36, 201–210.
10. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL; (2010). Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediatr*.1:24-36.

-
11. López Ramírez, Luz Stella; Velásquez Urzola, Alejandro; Abad, Verónica; (2008). Mucopolisacaridosis tipo IV como causa de talla baja patológica: reporte de un caso y revisión de la literatura; CES MEDICINA, 22(2):89-97
 12. Polítei, Juan., Schenone, Andrea., Blanco, Mariana., Szlago, Marina.; (2014); Mucopolisacaridosis VI: aspectos clínicos, diagnósticos y del tratamiento con terapia de reemplazo enzimático, Arch Argent Pediatr;112(3):258-262 / 258
 13. A. Escribano Montaner, J. Sirvent Gómez, (2004); Curso Nacional de Actualización en Neumología Pediátrica, pp 195 – 213
 14. Santos, Saturnino., López, Laura., González, Luis., Domínguez, M. Jesús.; (2011), Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con mucopolisacaridosis, Acta Otorrinolaringol Esp.62(6):411- 417
 15. Alonso Álvarez, María de la Luz., Terán Santos, Joaquín., Cordero Guevara, José Aurelio., y Navazo Egüia, Ana Isabel., (2006); Síndrome de apneas e hipopneas durante el sueño en niños; Arch Bronconeumol. 2006;42 (Supl 2):47-5
 16. Pintos, M., & Guillem, M. (2013). Relationship of sleep to pulmonary function in **mucopolysaccharidosis** II. *Current Medical Literature: Lysosomal Storage Disease*, 11(3), 86-87.
 17. Nashed, A., Al-Saleh, S., Gibbons, J., MacLusky, I., MacFarlane, J., Riekstins, A..., et al. (2009). Sleep-related breathing in children with **mucopolysaccharidosis**. *J Inherit Metab Dis*, 32(4), 544-550.
 18. Lloberes, P., Duran, J., Martínez, M., Marin, J., Ferrer, A., & Corral, J. (2011). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*, 47, 143-56.
 19. Villa, J., Martínez, C., Perez, G., Cortell, I., Gómez, D., & Álvarez, G. (2008) Síndrome de apneas hiponeas del sueño. *Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neumología*, 7, 111-132.
 20. Ugarte, R., & Galardi, M. (2004). Síndrome de apnea obstructiva del sueño. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2004. Madrid: Exlibris Ediciones, 2004: p. 165-174.

-
21. Gonuldas, B., Yilmaz, T., Serap, H., Safak, K., Kilinc, K., Aydan, G., et al. (2014). *Mucopolysaccharidosis: Otolaryngologic findings, obstructive sleep apnea and accumulations of glucosaminoglycans in lymphatic tissue*, 78, 944-949.
 22. Guía de práctica clínica Prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de apnea obstructiva del sueño en pediatría en primer y segundo nivel de atención. México: Secretaria de Salud; 2008.
 23. Shukla, G., Gupta, A., Gupta, N., & Kabra, M. (2013). Spectrum of sleep disordered breathing among **patients** with **mucopolysaccharidoses**: a clinico-polysomnographic study. *Sleep Medicine*, 14(1), 267.
 24. Santos, S., Lopez, L., González, L., & Domínguez, J. (2011). Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con inlar. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 62(6), 411-417.
 25. Ginzburg, **A.**, Onal, E., Aronson, R., Schild, J., Mafee, M., & Lopata, M. (1990). Successful use of nasal-CPAP for **obstructive** sleep **apnea** in Hunter syndrome with diffuse airway involvement. *Chest*, 97(6), 1496-1498.
 26. Yeung, H., Cowan, J., Horn, B., & Kristina, W. (2009). Airway Management in Children With Mucopolysaccharidoses. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 135(1), 73-79
 27. Carrion García, J.L., Vicente Guillen, R., (2007). Hipertensión arterial pulmonar: fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y consideraciones anestésicas, *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*; 54: 93–108.
 28. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño. México: Secretaria de Salud; 2008.
 29. Nazzareno, G., Torbicki, A., Barst, R.; (2005); Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar; *Rev Esp Cardiol*; 58(5): 523-66.
 30. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):175-181

-
31. Prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de apnea obstructiva del sueño en pediatría en primer y segundo niveles de atención, México: Secretaría de Salud; 2008.
 32. . Ugarte Libano R y Galardi Andonegui M. Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Curso de Actualización Pediatría 2004: p. 165-174.
 33. Leighton S, Papsin B, Vellodi A, Dinwiddie D, Lane R. Disordered breathing during sleep in patients with mucopolysaccharidoses. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 58: 127-38.
-

14. ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre: _____ No. Afiliación: _____
Edad: _____ Fecha: _____ Teléfono _____ Folio: _____
Origen _____ Residencia _____ Escolaridad _____
Mucopolisacaridosis: SI NO

I. AHF:

- A) Padre: Edad ____ Escolaridad _____ Tabaquismo Si 1__ No 2__
1. DM 2. HAS 3. Cardiopatías 4. Neumopatía 5. Enf Reumatológicas
6. Enf. Neurológicas 7. Trastornos del sueño 8. Mucopolisacaridosis 9. Otras
- B) Madre: Edad ____ Escolaridad _____ Tabaquismo Si 1__ No 2__
1. DM 2. HAS 3. Cardiopatías 4. Neumopatía 5. Enf Reumatológicas
6. Enf. Neurológicas 7. Trastornos del sueño 8. Mucopolisacaridosis 9. Otras
Consanguinidad Si ____ No _____ Hermanos _____
1. DM 2. HAS 3. Cardiopatías 4. Neumopatía 5. Enf Reumatológicas
6. Enf. Neurológicas 7. Trastornos del sueño 8. Mucopolisacaridosis 9. Otras

II. APNP:

- Casa habitación A) Humedad (1) Si (2) No B) Animales (1) Si (2) No C) Plantas (1) Si (2) No
C) Fauna nociva (1) Si (2) No E) Exposición a humos (1) Si (2) No
F) Inmunizaciones: completas (1) Si (2) No

III. APN:

Perinatales: G: _____ peso : _____ talla: _____ Apgar: _____

IV. APP:

- A) Exantemáticas (1) Si (2) No ¿Cuál? _____
B) Alérgicos (1) Si (2) No ¿A qué? _____
C) Cirugías (1) Si (2) No ¿Cuál? _____
D) Traumas (1) Si (2) No ¿Cuál? _____
E) Transfusiones (1) Si (2) No
F) Otras comorbilidades (1) Si (2) No ¿Cuáles? _____
G) Hospitalizaciones ¿Número? _____
Edad _____ Dx _____ DEIH _____

V. Mucopolisacaridosis

Forma de diagnóstico: _____ Fecha : _____ Edad al dx _____

Fecha de inicio de síntomas generales por MPS: _____

Fecha de inicio de síntomas respiratorios: _____

Valoración neumología pediátrica

Síntomas y signos encontrados:

- A) SAHOS:
a) Ronquido (1) Si (2) No Edad de inicio: _____

- b) Respiración ruidosa (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- c) Posición anormal al dormir (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- d) Sueño inquieto (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- e) Sudoración profusa (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- f) Despertares frecuentes (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- g) Respiración oral (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- h) IVRS frecuentes (sinusitis, OMA) (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- i) Enuresis secundaria (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- J) Alteraciones de conducta (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- k) Desempeño escolar adecuado (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- l) Somnolencia diurna (1) Si (2) No Edad de inicio: _____
- m) Falta de medro (1) Si (2) No Edad de inicio: _____

Polisomnografía :

IAH _____ Severidad: Leve (1) Moderado (2) Severo (3)
 Tratamiento BIPAP (1) CPAP (2) O2 Sup (3) QX (4)
 O2 suplementario LPM (0.5) (1) (1.5) (2) (2.5) (3) Tiempo _____
 Qx Fecha _____ Tipo de cirugía _____ Mejoría (1) Si (2) No
 Se ha propuesto Tx Qx (1) Si (2) No Porque _____

B) ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL:

- a) Disnea Edad de inicio: _____
- b) Cianosis Edad de inicio: _____
- c) Estertores crepitantes (0) NO _____ (1) SI _____

CAMINATA DE 6 MIN:

(0) NO _____ (1) SI _____
 NORMAL (0) NO _____ (1) SI _____ ANORMAL (0) NO _____ (1) SI _____
 METROS RECORRIDOS: _____ Amerita O2 suplementario: (0) NO _____ (1) SI _____
 Momentos:
 Reposo: (0) NO _____ (1) SI _____
 Actividad y sueño: (0) NO _____ (1) SI _____
 Continuo: (0) NO _____ (1) SI _____

ESPIROMETRIA:

(0) NO (1) SI
 PATRON: 1. Obstruivo 2. Restrictivo 3. Mixto

RX TÓRAX: TIPO DE PATRÓN

- a) Intersticial
- b) Consolidación
- c) Normal

Tipo de patrón intersticial:

- a) Reticular b) Nodular c) Reticulo-Nodular d) Vidrio despulido e) Panal de abejas

TAC DE TÓRAX

- a) Reticular b) Nodular c) Reticulo-Nodular d) Vidrio despulido e) Panal de abejas

f) Consolidación

Segmentos involucrados: _____

Números: _____

B) HIPERTENSIÓN PULMONAR:

(0) NO _____ (1) SI _____

VALOR: _____ mmHg

1) Leve (0) NO _____ (1) SI _____ 2) Moderada (0) NO _____ (1) SI _____

3) Severa (0) NO _____ (1) SI _____

C) TORAX RESTRICTIVO:

Síntomas y signos

a) Disnea Edad de inicio: _____

c) Taquipnea Edad de inicio: _____

d) Polipnea Edad de inicio: _____

RX de Tórax:

Aplastamientos vertebrales: (0) NO _____ (1) SI _____

Lugar: Cervicales: (0) NO _____ (1) SI _____ Dorsales: (0) NO _____ (1) SI _____

Lumbar: (0) NO _____ (1) SI _____

Deformidades costales:

(0) NO _____ (1) SI _____

Articulaciones condrocostales rígidas: (0) NO _____ (1) SI _____

Costillas horizontalizadas: (0) NO _____ (1) SI _____

Escoliosis: (0) NO _____ (1) SI _____

Xifosis: (0) NO _____ (1) SI _____

Xifoescoliosis: (0) NO _____ (1) SI _____

Pectum carinatum: (0) NO _____ (1) SI _____

Hepatomegalia (0) NO (1) SI

Esplenomegalia (0) NO (1) SI

XI. EF: (Historia clínica)

Peso: _____ Talla: _____ FC: _____ FR: _____ Temp: _____ Sat: _____ TA: _____

1. Fascies adenoidea (0) NO (1) SI 2. Voz nasal (0) NO (1) SI

3. Respiración oral (0) NO (1) SI 4. Mala oclusión dental (0) NO (1) SI

5. Macroglosia (0) NO (1) SI 6. Hipertrofia amigdalina (0) NO (1) SI

7. Reforzamiento del 2do ruido (0) NO (1) SI 8. Dedos hipocráticos: (0) NO (1) SI

9. Campos pulmonares :

Estertores (0) NO (1) SI

(1) Crepitantes (0) NO (1) SI (2) Subcrepitantes (0) NO (1) SI (3) Estridor (0) NO (1) SI

(4) Sibilancias (0) NO (1) SI

Abdomen:

Hepatomegalia (0) NO (1) SI

Esplenomegalia (0) NO (1) SI