



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS  
DE POSGRADO E INVESTIGACION



---

---

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN NEUMOLOGÍA  
PEDIATRICA

**"SINDROME DE APNEA HIPOAPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO EN  
PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS"**

TESIS DE POSGRADO:  
PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE  
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:  
DRA. VIOLETA MARTINEZ ALCÁNTARA  
RESIDENTE DEL 2DO AÑO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA

ASESORES DE TESIS:  
DRA SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA DE LA  
UMAE HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

DR. FRANCISCO CRUZ OLIVO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DE LA UMAE  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

MEXICO, DF. 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.

## **INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**NOMBRE:** SILVIA GRACIELA MOYSÉN RAMÍREZ  
**MATRICULA:** 99361679  
**ADSCRIPCIÓN:** UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA  
**CARGO INSTITUCIONAL:** MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
**DOMICILIO:** AVENIDA VALLEJO Y AVENIDA JACARANDAS S/N COLONIA LA RAZA DELEGACIÓN AZCAPOTZALCO, MÉXICO, DISTRITO FEDERAL.  
**CORREO:** silviamoyesen@gmail.com  
**TELEFONO:** 55545510077

### **INVESTIGADOR ASOCIADO:**

**NOMBRE:** VIOLETA MARTÍNEZ ALCÁNTARA  
**MATRICULA:** 99319997  
**ADSCRIPCIÓN:** UMAE HOSPITAL GENERAL G. G. G. CMN LA RAZA  
**CARGO INSTITUCIONAL:** RESIDENTE 2º. AÑO DE LA SUBESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
**CORREO:** vioma07@hotmail.com  
**TELEFONO:** 55 29 66 26 59

### **INVESTIGADOR ASOCIADO:**

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, gracias por su amor, apoyo, comprensión e incondicionalidad en todo momento, por decirme las palabras exactas en el momento perfecto; los amo.

A mi esposo, por el amor que me demuestras constantemente, por la paciencia y el apoyo día a día, por los consejos, las risas y todo lo demás, te amo.

A mi hija, aún eres muy pequeña pero eres mi motivación y motor de mi vida. Te amo.

A la Dra. Silvia Moysen Ramírez por brindarme su visión crítica y conocimiento científico, así como la paciencia para guiarme logrando que este trabajo fuera posible.

A la Dra. María Eugenia Vega Rodríguez y Dr. Francisco Cruz Olivo por su solidaridad y profesionalismo que mostraron desde el inicio de este proyecto.

Un agradecimiento especial para todos mis maestros del servicio de neumología pediátrica de la UMAE, CMN La Raza por sus enseñanzas, consejos, apoyo y entusiasmo que me mostraron a lo largo de estos años.

**DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACION EN SALUD**

---

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

---

**DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

---

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMIREZ  
ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. VIOLETA MARTÍNEZ ALCANTARA  
RESIDENTE DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

---

**MC. FRANCISCO CRUZ OLIVO**  
**ASESOR METODOLÓGICO**

---

**DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ**  
**INVESTIGADOR ASOCIADO**

**DICTAMEN AUTORIZADO**

## CONTENIDO

1. RESUMEN.....	3
2. ABREVIATURAS.....	5
3. INTRODUCCIÓN.....	6
4. MARCO TEÓRICO	
4.1 Definición.....	7
4.2 Tipos de mucopolisacaridosis.....	7
4.3 Involucro a órganos .....	9
4.4 SAHOS y grados de apnea.....	11
5. JUSTIFICACIÓN.....	15
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
7. OBJETIVOS.....	17
8. HIPÓTESIS.....	18
9. MATERIAL Y MÉTODOS	
9.1 TIPO DE ESTUDIO .....	19
9.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	20
9.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	21
9.4 MÉTODOS .....	22
9.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	23
9.6 VARIABLES .....	24
9.7 RECURSOS .....	30
9.8 FACTIBILIDAD .....	31
9.9 DIFUSIÓN DE RESULTADOS .....	31
9.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	31
10. RESULTADOS .....	32
11. DISCUSION.....	42



12. CONCLUSIONES.....	46
13. BIBLIOGRAFÍA .....	48
14. ANEXOS. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	50

## 1. RESUMEN

**TÍTULO:** “SINDROME DE APNEA HIPOPNEA DEL SUEÑO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS”.

**INTRODUCCIÓN:** La Mucopolisacaridosis (MPS) es una enfermedad lisosomal en donde existe deficiencia enzimática para el metabolismo de los glucosaminoglicanos, acumulándose estos en diferentes tejidos, incluyendo vía aérea. Dentro de las complicaciones de la obstrucción de la vía aérea superior, esta la hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño e hipoventilación alveolar; que pueden conducir a retraso de crecimiento y desarrollo, hipertensión pulmonar y finalmente cor pulmonale. El método diagnóstico de elección para el Síndrome de Apnea Hiponea del Sueño (SAHOS), es la polisomnografía, pudiendo evaluar el grado de apnea de los pacientes y ofrecer el tratamiento adecuado para él, incluyendo ventilación mecánica no invasiva, invasiva o bien tratamiento quirúrgico.

**JUSTIFICACIÓN:** Dentro de las enfermedades de depósito lisosomal, la MPS es una de las más frecuentes en la consulta externa, teniendo manifestaciones respiratorias, tanto superiores como inferiores; encontrándose la apnea del sueño como un factor importante de morbi-mortalidad, desconocemos cual es la frecuencia de SAHOS en los pacientes con MPS, siendo esto importante, para así implementar protocolos diagnósticos y terapéuticos oportunos.

**OBJETIVO:** Estimar la frecuencia del SAHOS en pacientes con MPS que son atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales y neumología pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se seleccionaron a los pacientes que acudieron a consulta de la Clínica Nacional de Referencia de Enfermedades por Depósito Lisosomal, con diagnóstico de mucopolisacaridosis, y que tuvieron evaluación por Clínica del Sueño. Se realizó búsqueda de expedientes de estos pacientes, identificando a los que tenían diagnóstico confirmado por polisomnografía de SAHOS, se llenó hoja de captura de datos, tomándose en cuenta las diferentes variables. Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana y desviación estándar; así como porcentajes; se realizó prueba T de student para la comparación de medias entre grupos, tomando como estadísticamente significativo  $p \geq 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se revisaron 12 expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis, excluyéndose 4 por no contar con polisomnografía. Predominó el sexo masculino (87.5%), encontrándose al momento del estudio una edad media de 9.5 años. El 50 % tenían diagnóstico confirmado de MPS tipo 1 y el resto tipo 2; siendo la edad media al diagnóstico de 3.1 años. Además, observamos que los síntomas que se presentan inicialmente son los respiratorios, con una edad media de 5.7 y desviación estándar de  $\pm 6.6$  en pacientes con MPS tipo 1 y una media de 9.5 y  $\pm 10.9$  en pacientes con MPS tipo 2; realizándose el diagnóstico a los 2.5 años de haber iniciado sintomatología. El 100 % de los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de SAHOS, predominando el ronquido y sudoración nocturna (75%), seguido de sueño inquieto y respiración oral (62%); siendo los menos predominantes despertares frecuentes y enuresis (12.5%). Hubo diferencias en

síntomas de SAHOS de acuerdo al tipo de MPS, observando predominio estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) de ronquido, respiración ruidosa, sueño inquieto y somnolencia diurna en la MPS tipo 1; así como despertares frecuentes y enuresis en la MPS tipo 2. El 100 % de los pacientes tuvieron diagnóstico de SAHOS confirmado por polisomnografía de los cuales el 50% correspondió a SAHOS leve, 25 % SAHOS moderado y el 25 % SAHOS grave; con mayor severidad en la MPS tipo 1 reportándose una media de IAH de 16.9, mediana 8.2 y desviación estándar  $\pm 18.3$ , y para el grupo de MPS tipo 2 una media de IAH 7.5, mediana 3.3 y desviación estándar  $\pm 7.4$ . El 75% de los pacientes eran candidatos a tratamiento quirúrgico, intervenidos únicamente el 66.6% de ellos ( $n=4$ ). Un paciente sometido a cirugía tuvo recidiva de sintomatología, siendo candidato a ventilación mecánica no invasiva. Del 100 % de los pacientes con diagnóstico de SAHOS actualmente el 25 % requieren VMNI, el 50 % oxígeno suplementario durante el sueño, el 12.5% no amerita ningún tratamiento, manteniéndose en vigilancia tratamiento, y el 25 % de ellos no tienen tratamiento actual, ya que los padres no están de acuerdo con el mismo. Hubo mejoría clínica del 100 % de los pacientes tratados con SAHOS; sin embargo en las polisomnografías se observó que el 33.3% de ellos presento progresión de la severidad del SAHOS.

**CONCLUSIONES:** El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, es una patología muy frecuente en los pacientes con MPS, los síntomas respiratorios son los primeros en presentarse, iniciando antes en la MPS tipo 1. Los síntomas de SAHOS que predominaron fueron el ronquido y sudoración nocturna; observando diferencias sintomatológicas entre los diferentes tipos de MPS; sin embargo, algunos de ellos tienen sintomatología inespecífica o muy escasa, por lo que una vez que se conoce la fisiopatología y evolución de la enfermedad, es importante que, como parte del protocolo de estudio sean valorados periódicamente por diferentes servicios y se realice polisomnografía, para descartar presencia de SAHOS y brindarles tratamiento oportuno, con el fin de disminuir comorbilidades. En nuestra población predominó el SAHOS leve, a diferencia de lo reportado en la literatura internacional; encontrándose mayor severidad en la MPS tipo 1. Así mismo, considero importante que se brinde a los familiares orientación sobre la evolución y tratamiento, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## **2. ABREVIATURAS**

### **MPS**

Mucopolisacaridosis.

### **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.

### **ORL**

Otorrinolaringología.

### 3. INTRODUCCIÓN

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 más 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 morbilidad en estos pacientes, y que en ocasiones las características clínicas no coinciden con los hallazgos en las polisomnografías. La literatura internacional menciona que debido a las afectaciones en la vía aérea, es común que estos pacientes tengan trastornos del sueño, desconociendo en México la prevalencia de este trastorno.<sup>1,2,3</sup> Por lo que este trabajo es enfocado a encontrar la frecuencia del síndrome de apnea- hipoapnea del sueño, en los pacientes que son atendidos en la clínica de enfermedades lisosomales.

Actualmente en la clínica de enfermedades lisosomales de UMAE Hospital general Centro Medico Nacional "La Raza", se encuentran registrados 12 pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis y como parte del protocolo de estudio de estos pacientes, se realiza biometría hemática completa, pruebas de función hepática, electrocardiograma, ultrasonido abdominal, radiografía de columna total, lateral de cuello, AP y lateral de cráneo, huesos largos y comparativas de manos y pies, así como valoraciones por medicina interna, genética, cardiología, oftalmología, audiología, neurología, neumología; mismos que de tener clínica compatible con síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño solicitan polisomnografía, además el servicio de neumología pediátrica, realiza caminata de 6 minutos si son candidatos a esta.

## 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 de baja incidencia, incluidas las mucopolisacaridosis, de las cuales 75% afectan y 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 glucosaminoglucanos. Los principales glucosaminoglucanos 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. <sup>1,2,3.</sup>

### 4.2 TIPOS:

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  $\alpha$ -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. <sup>2, 3.</sup>
- 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.<sup>2</sup> 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. <sup>3,4.</sup>

- 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.<sup>2,3</sup>
- 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 y compromiso de parrilla costal y compromiso de la bomba respiratoria.<sup>2,3</sup>
- Tipo VI o síndrome de Maroteux-Lamy, se produce por el defecto enzimático en la N-acetil galactosamina-sulfato. Se caracteriza por la facies típica, opacidad corneal progresiva, compromiso osteoarticular, 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.<sup>2,3,5</sup>
- Tipo VII por déficit de b-glucuronidasa mucho menos frecuente habiendo pocos casos descritos hasta la fecha.<sup>2,3</sup>
- Tipo IX debido al déficit de hialuronidasa también muy poco frecuente.<sup>2,3</sup>

Mucopolisacaridosis, enzima deficiente y glucosaminoglucano acumulado.<sup>3</sup>

TIPO	EPONIMO	ENZIMA DEFICIENTE	GAG ACUMULADO
MPS I grave	Enfermedad de Hurler	$\alpha$ - L- iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS I atenuada	Enfermedad de Scheie	$\alpha$ - L- iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS I intermedia	Enfermedad de Hurler-Scheie	$\alpha$ - L- iduronidasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS II grave	Enfermedad de Hunter grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato

MPS II atenuada	Enfermedad de Hunter menos grave	Iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato Heparán sulfato
MPS III A	Enfermedad de Sanfilippo A	Heparan sulfatasa N	Heparán sulfato
MPS III B	Enfermedad de Sanfilippo B	N-acetil- $\alpha$ glucosaminidasa	Heparán sulfato
MPS III C	Enfermedad de Sanfilippo C	$\alpha$ glucosamido-transferasa	Heparán sulfato
MPS III D	Enfermedad de Sanfilippo D	N acetilglucosamina6 fosfatasa	Heparán sulfato
MPS IV A	Síndrome de Morquio A	Galactosamina 6 sulfatasa	Queratán sulfato
MPS IV B	Síndrome de Morquio B	Galactosidasa $\beta$	Queratán sulfato
MPS VI	Síndrome de Marotiaux-Lamy	Galactosamina 4 sulfatasa	Dermatán sulfato
MPS VII	Enfermedad de Sly	Glucuronidasa $\beta$	Dermatán sulfato Heparán sulfato

### 4.3 ÓRGANOS INVOLUCRADOS

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, asociado a infiltración con material PAS positivo. <sup>6</sup>

*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 o 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 como 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. <sup>6,7</sup>

Los pacientes que cursan con obstrucción severa de la vía aérea superior, pueden verse beneficiados transitoriamente con 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. <sup>7,8</sup>

*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 MPS. 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. <sup>7,8</sup>

*Enfermedad pulmonar restrictiva:* Debida a alteraciones en la caja torácica ya sea por las deformidades propias asociadas en las costillas (articulaciones condrocostales rígidas), costillas más horizontales y escoliosis, xifosis, xifoescoliosis o pectum carinatum. Se suma a los factores anatómicos estructurales de la parrilla costal, la presencia de hepatoesplenomegalia, determinando la disminución de la excursión torácica y reducción de la capacidad residual funcional. <sup>9</sup>

Manifestaciones respiratorias en diferentes tipos de mucopolisacaridosis. <sup>9</sup>

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 <sup>10</sup>. Las apneas obstructivas son de causa multifactorial, debido a los depósitos de glicosaminoglucanos teniendo como consecuencia 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 John 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 AOS 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 CO<sub>2</sub>. <sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

#### **4.4 SINDROME DE APNEA HIPONEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO**

*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 adultos <sup>12</sup>, para que se produzcan en niños desaturaciones de

oxígeno y retención de CO<sub>2</sub> 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.

Antes definiremos algunas variables:

- Apnea obstructiva: cese del flujo aéreo en nariz y boca durante más de 2 ciclos respiratorios mientras se mantienen los movimientos toraco-abdominales.<sup>13</sup>
- Apnea central: cese de flujo aéreo y de los movimientos toraco-abdominales durante más de 2 ciclos respiratorios.<sup>13</sup>
- Apnea mixta: es una apnea que comienza como obstructiva y termina como central o viceversa.<sup>13</sup>

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 CO<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

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).<sup>14</sup> La causa más frecuente de SAHOS en la infancia es la hipertrofia adenoamigdalares (calidad de evidencia alta), sin embargo como ya hemos explicado anteriormente la mucopolisacaridosis produce obstrucción de vías aéreas que traen como resultado apenas obstructivas, siendo la prevalencia distinta en este grupo de pacientes, por lo que a nivel internacional ha sido investigada realizándose un estudio en Turquía, publicado en el 2013 donde reportan una prevalencia de SAHOS del 95% en pacientes con mucopolisacaridosis<sup>15</sup>, 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) <sup>15</sup>. 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) <sup>16</sup>. Por otro lado los datos más importantes en la exploración física son: facies adenoidea, voz nasal, respiración oral y mala oclusión dental, micro y retrognatía, macroglosia, hipertrofia amigdalina, incremento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, tensión arterial y somatometría. <sup>16</sup>

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 ATS considera diagnóstico de SAHOS en el niño un IAH  $\geq 1$  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. <sup>13, 17</sup>

#### **GRADOS DE APNEA EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS**

Leve: crecimiento normal, desarrollo y estudio cardiológicos normales. Índice de apnea 1 – 4.9 SaO<sub>2</sub> mayor a 92% salvo leves caídas.

Moderada: Sintomatología notable. Índice de apnea 5 - 9.9. SaO<sub>2</sub> 80 %.

Grave: Sintomatología importante. Índice de apnea igual o mayor de 10.

#### **GRADOS DE APNEA EN NIÑOS MAYORES DE 12 AÑOS Y ADULTOS**

Normal: Índice de apnea hipopnea: 1 – 4.9

Leve: Índice de apnea hipopnea 5 – 14.9.

Moderada: Índice de apnea hipopnea 15 – 29.9.

Grave: Índice de apnea hipopnea igual o mayor a 30.

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.<sup>17</sup> Es común en los niños con mucopolisacaridosis la

recidiva posquirúrgica del SAHOS, debido al anillo de Waldeyer.<sup>18</sup> 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.<sup>19</sup> 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 SAHOS <sup>19</sup>, 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 biopsicociales (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.<sup>20</sup>

## 5. JUSTIFICACIÓN

Dentro de las enfermedades de depósito lisosomal, la mucopolisacaridosis es la enfermedad más frecuente vista en la consulta externa de neumología pediátrica, las manifestaciones respiratorias, son tanto superiores como inferiores, encontrándose a la apnea obstructiva del sueño como un factor importante de morbi-mortalidad.

Debido al desconocimiento de la frecuencia de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño(SAHOS) en los pacientes con mucopolisacaridosis, consideramos que conocer la frecuencia de SAHOS en estos pacientes, sería muy importante, ya que al conocer esto, implementaríamos protocolos diagnósticos terapéuticos oportunos, para mejorar la calidad de vida de estos pacientes y evitar o prolongar la aparición de complicaciones.

Generalmente se solicitan estudios para diagnóstico de trastornos del sueño con datos clínicos, sin embargo, se menciona en la literatura que en ocasiones no correlaciona la clínica con los hallazgos en la polisomnografía, por lo que nos dimos a la tarea de realizar este estudio, para conocer la frecuencia del síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño.

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mucopolisacaridosis es una enfermedad lisosomal en donde existe deficiencia enzimática para el metabolismo de los glucosaminoglicanos, acumulándose estos en diferentes tejidos, incluyendo vía aérea. Dentro de las complicaciones de la obstrucción de la vía aérea superior está, la hipoxemia intermitente, fragmentación del sueño e hipoventilación alveolar, que pueden conducir a retraso de crecimiento y desarrollo, hipertensión pulmonar y finalmente cor pulmonale. El método diagnóstico de elección para síndrome de apnea hipoapnea del sueño es la polisomnografía, pudiendo evaluar el grado de apnea de los pacientes y así ofrecer el tratamiento adecuado para él, incluyendo ventilación mecánica no invasiva, invasiva o bien tratamiento quirúrgico.

Con el presente estudio se pretende obtener la frecuencia de apnea del sueño en pacientes con mucopolisacaridosis y con esto realizar protocolos diagnóstico-terapéuticos con la finalidad de mejorar su calidad de vida y reducir los costos de las complicaciones de esta enfermedad.

### **6.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia del síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño en 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**

Estimar la frecuencia del síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño en pacientes con mucopolisacaridosis que son vistos en la clínica de enfermedades lisosomales en la UMAE Hospital General Centro Medico Nacional "La Raza".

### **7.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- A. Conocer la edad de inicio de síntomas respiratorios por SAHOS en pacientes con mucopolisacaridosis.
- B. Determinar cuáles son los síntomas respiratorios por SAHOS más frecuentes en pacientes con mucopolisacaridosis.
- C. Conocer el grado de apnea hipoapnea del sueño más frecuente en los pacientes con mucopolisacaridosis.
- D. Determinar el tipo de mucopolisacaridosis que con mayor frecuencia desarrollan SAHOS.



## **8. HIPÓTESIS**

### **8.1 HIPÓTESIS VERDADERA**

Todos los pacientes con mucopolisacaridosis tendrán síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

### **8.2 HIPÓTESIS NULA.**

Ningún paciente con mucopolisacaridosis tendrán apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

## **9. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **9.1 TIPO DE ESTUDIO**

**9.1.1 Diseño del Estudio:** Observacional, epidemiológico, retrospectivo, transversal, serie de casos.

**9.1.2 Límite de Espacio:** Servicio de Neumología Pediátrica y Clínica de enfermedades lisosomales de la UMAE Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.

**9.1.3 Universo de Trabajo:** Expedientes de pacientes con mucopolisacaridosis, de la clínica de enfermedades lisosomales de la UMAE Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, 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 Inclusión:**

- a) Edad 0 a 16 años.
- b) Diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis, de acuerdo a los criterios internacionales aceptados.
- c) Pacientes que cuenten con polisomnografía.

### **9.2.2. Criterios de Exclusión:**

- a) Pacientes con expedientes incompletos

### **9.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

**Tamaño de la muestra:** No requirió, dado que se trató de un estudio observacional, serie de casos y se incluyeron todos los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

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

#### **9.4 MÉTODOS:**

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, que tuvieron evaluación por clínica del sueño 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.; buscándose en forma intencionada datos clínicos sugestivos de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño, excluyendo a los pacientes que no contaban con polisomnografía; se llenó hoja de captura de datos, tomándose en cuenta para los resultados las siguientes variables : edad, sexo, originario y residencia, consanguinidad, escolaridad, tipo de mucopolisacaridosis, edad de inicio de síntomas respiratorios, edad de inicio de síntomas generales, edad al diagnóstico, datos clínicos sugestivos de SAHOS como ronquido, respiración ruidosa, posición anormal al dormir, sueño inquieto, sudoración profusa, despertares frecuentes, respiración oral, IVRS frecuentes, enuresis, alteraciones de conducta, desempeño escolar inadecuado, somnolencia diurna, falta de medro, así como severidad de SAHOS y tipo de tratamiento.

Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana, moda y desviación estándar; así como porcentajes; se realizó prueba T de student para la comparación de medias entre grupos, tomando como estadísticamente significativo  $p \geq 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para sistema operativo Mac OS X.

## 9.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

**Análisis Estadístico:** Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión, media, mediana, moda y desviación estándar; así como porcentajes.

Se realizó prueba T de student para la comparación de medias entre grupos, tomando como estadísticamente significativo  $p \geq 0.05$ .

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.0 para sistema operativo Mac OS X.

## 9.6 VARIABLES DE ESTUDIO

### **VARIABLE: MUCOPOLISACARIDOSIS**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Grupo de enfermedades originadas en errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos, acumulándose progresivamente en los lisosomas del tejido conectivo.<sup>3,22</sup>

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

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

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

*TIPO DE VARIABLE:* Ordinal.

### **VARIABLE: EDAD**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de ingresar al estudio expresado en meses.<sup>21</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Tiempo que ha vivido una persona.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Discreta

*UNIDAD DE ANALISIS:* Número de meses

### **VARIABLE: SEXO**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Características fenotípicas que distinguen a los hombres de las mujeres que se identifican en la exploración física.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica (masculino-femenino).

### **VARIABLE: PESO**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo, por acción de la gravedad.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Medición de masa corporal de un individuo, referida en gramos.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Discreta.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Gramos.

**VARIABLE: TALLA**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Medición de la longitud de un individuo desde el vértice de la cabeza hasta la planta de los pies.

*DEFINICION OPERACIONAL:* Medición de la estatura del cuerpo humano de cabeza a pies.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Discreta.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Centímetros.

**VARIABLE: INDICE DE MASA CORPORAL**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Índice de peso de una persona, en relación con su altura.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Continua.

*UNIDAD DE ANALISIS:* kg/m<sup>2</sup>

**VARIABLE: TIEMPO DE LA ENFERMEDAD**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* El tiempo referido en meses, cumplidos a partir del inicio de la enfermedad.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* El tiempo que lleva enfermo.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Discreta.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Número de meses.

**VARIABLE: FASCIES ADENOIDEA**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Fascies caracterizada por mantener boca entreabierta, cara alargada, mirada adormecida, pómulos aplanados, nariz y labio superior muy pequeños y prominencia de la dentadura superior. Es a causa de hipertrofia de adenoides.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Cara característica con mirada ausente, boca abierta, pómulos planos.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica(SI-NO)



**VARIABLE: VOZ NASAL**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Alteración de la fonación, por diversas causas impidiendo la resonancia en la fonación.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Rinonalia.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica (SI-NO)

**VARIABLE: RESPIRACION ORAL**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Alteración de la función respiratoria en la cual el aire entra directamente por la cavidad bucal, pasando de orofaringe a laringe.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Es la respiración que el sujeto efectúa a través de la boca en lugar de hacerlo por la nariz.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica.(SI-NO)

**VARIABLE: MALA OCLUSION DENTAL**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Defecto en la posición de uno o más dientes en la arcada a la que pertenecen, a la hora de contactar los dientes con la otra arcada.<sup>22</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Inadecuado cierre de la mandíbula.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

**VARIABLE: DEDOS HIPOCRATICOS**

*DEFINICIÓN CONCEPTUAL:* Incurvación longitudinal y transversa de las falanges distales que ocasiona un ángulo mayor a 160 ° entre la cutícula y la uña. <sup>23,24.</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Engrosamiento de las falanges distales de los dedos de manos y pies.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

**VARIABLE: MACROGLOSIA**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* La macroglosia designa una condición donde la lengua en reposo protruye más allá del reborde alveolar.<sup>25</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Es cuando la lengua se encuentra más grande de lo normal.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

*VARIABLE: HIPERTROFIA AMIGDALINA*

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Es el aumento de volumen del tejido linfático amigdalar.<sup>22</sup> Esta clasificación se basa en la observación de la medida del radio comprendido entre la tonsila y el orofaringe, sin sacar la lengua: Grado 1: Menor de 25 % de la luz faríngea, no sobrepasa pilar posterior. Grado 2: Hipertrofia entre 25 y 50 % de la luz faríngea, hasta el pilar posterior o lo sobrepasa levemente. Grado 3: Hipertrofia amigdalina entre 50 a 75 % de la luz faríngea, sobrepasa pilar posterior Grado 4: Se contactan en la línea media.<sup>26</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Incremento del tamaño normal de las amígdalas, que se estadifica en grados.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Grado1, Grado 2, Grado 3, Grado 4.

*VARIABLE: APNEA OBSTRUCTIVA*

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Cese del flujo aéreo en nariz y boca durante más de 2 ciclos respiratorios mientras se mantienen los movimientos toraco-abdominales. <sup>13</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Cese del flujo aéreo, acompañado de desaturación.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica.(SI-NO)

*VARIABLE: HIPOPNEA*

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Reducción del flujo aéreo mayor del 50% que se acompaña de una caída de la saturación de oxígeno  $\geq 4\%$  y/o con un microdespertar.<sup>14</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Reducción del flujo aéreo, acompañado de desaturación de la oxihemoglobina.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

**VARIABLE: INDICE DE APNEA HIPOPNEA**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Número de apneas e hipoapneas por hora de sueño.<sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en el reporte de polisomnografía.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Continua.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Índice.

**VARIABLE: SAHOS LEVE**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Índice de apnea 1 – 3. SaO2 mayor a 92% salvo leves caídas. <sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en reporte de polisomnografía.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

**VARIABLE: SAHOS MODERADO**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Índice de apnea 4-9. SaO2 80 %.<sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* . Lo referido en reporte de polisomnografía.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO)

**VARIABLE: SAHOS SEVERO**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Índice de apnea igual o mayor de 10.<sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en reporte de polisomnografía.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO).

**VARIABLE: HIPERTENSION PULMONAR**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Aumento de la presión de las arterias pulmonares, presión de la pulmonar por arriba de 25 mmHg.. <sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en reporte de ecocardiograma.

*ESCALA DE MEDICION:* Cuantitativa.

*TIPO DE VARIABLE:* Discreta.

*UNIDAD DE ANALISIS:* mmHg.

**VARIABLE: CORPULMONALE**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho secundario a aumento de la presión pulmonar que produce enfermedades del parénquima y/o vasculatura pulmonar, sin relación con el lado izquierdo del corazón.

20

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en reporte de ecocardiograma.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* Dicotómica. (SI-NO).

**VARIABLE: TRAQUEOSTOMIA**

*DEFINICION CONCEPTUAL:* Procedimiento quirúrgico realizado con objeto de crear una abertura dentro de la tráquea, a través de una incisión ejecutada en el cuello y la inserción de un tubo o cánula para facilitar la entrada de aire a los pulmones.<sup>20</sup>

*DEFINICION OPERACIONAL:* Lo referido en el expediente clínico, si se realizó traqueostomía.

*ESCALA DE MEDICION:* Cualitativa

*TIPO DE VARIABLE:* Nominal.

*UNIDAD DE ANALISIS:* 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. Violeta Martínez Alcántara, residente de Neumología Pediátrica 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, son 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**

El estudio fue factible porque se cuenta con registros en la Clínica de enfermedades lisosomales y sus respectivos expedientes.

## **9.9. DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

- a) El proyecto se presentará como tesis de postgrado para obtener el diploma de sub-especialista de Neumología Pediátrica.
- 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 llevará a cabo 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. Sin riesgo alguno por ser un estudio retrospectivo y no requerir carta de consentimiento informado.

## 10. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, 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 8 de ellos cumplían con los requisitos para el estudio, los 4 faltantes en el estudio, fue debido a que los padres están renuentes en realizar estudios por clínica de sueño o por sus condiciones neurológicas, no se ha podido realizar la polisomnografía.

De los 8 pacientes en estudio, se realiza el llenado de la hoja de captura obteniendo las siguientes variables : edad, sexo, lugar de origen y lugar de residencia, consanguinidad, escolaridad, tipo de mucopolisacaridosis, edad de inicio de síntomas respiratorios, edad de inicio de síntomas generales, edad al diagnóstico, datos clínicos sugestivos de SAHOS, como ronquido, respiración ruidosa, posición anormal al dormir, sueño inquieto, sudoración profusa, despertares frecuentes, respiración oral, IVRS frecuentes, enuresis, alteraciones de conducta, desempeño escolar inadecuado, somnolencia diurna, falta de medro, así como severidad de SAHOS y tipo de tratamiento.

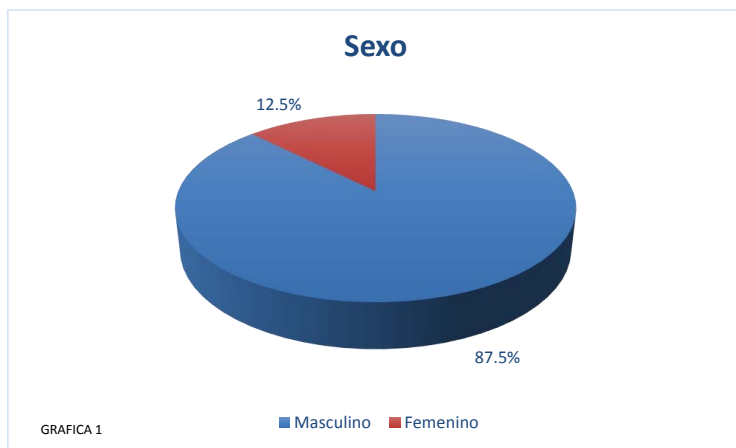
Se recolectaron los datos en nuestra hoja de captura, realizándose pruebas de tendencia central y dispersión, para calcular media, mediana y desviación estándar; así como porcentajes; se realizó prueba T de student para la comparación de medias entre grupos, tomando como estadísticamente significativo  $p \geq 0.05$ . 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 9.2, máxima 15.8 y mínima de 4.5 años. Al

descartar 4 pacientes, por no tener la polisomnografía, se inicia el análisis de estos pacientes encontrando:

**GÉNERO:**

De los 8 pacientes, 12.5 %son del sexo femenino y 87.5 % del sexo masculino (Gráfica 1).



**EDAD AL MOMENTO DEL ESTUDIO:**

Commented [VM1]: EDIA

Media de 9.5 años, mínima 4.5 años, máxima 15.8 años, con desviación estándar  $\pm$  3.4 años.

**ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES**

El 100 % de los familiares refirieron no tener consanguinidad.

**ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS**

En cuanto a la escolaridad de nuestra población de estudio, la mitad de ellos (50 %) no acuden a la escuela, el 31% va a escuela especial y solo el 12 % acuden a escuela normal. En cuanto a factores ambientales se refiere el 50 % está expuesto a tabaquismo pasivo, 50 % a humedad, 25 % a animales y 50 % plantas intradomiciliarias.

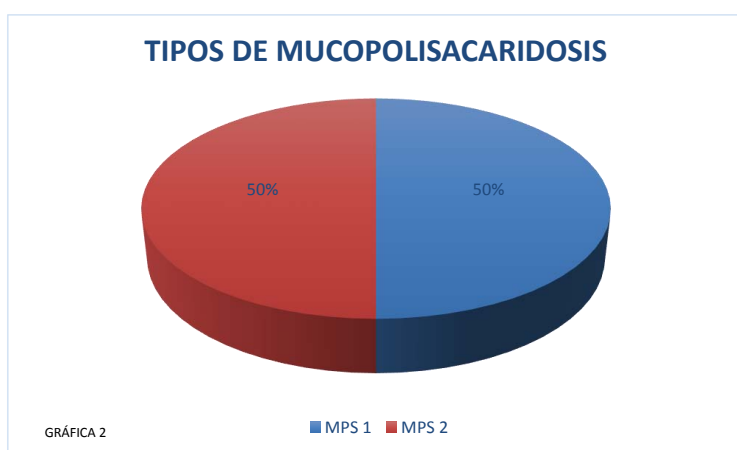
**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:**



De antecedentes personales patológicos el 25 % refieren ser alérgicos a la enzima, tratamiento para su patología de base, el 87 % tiene antecedentes quirúrgicos realizándose adeno-amigdalectomía en el 31 % de los casos, hernioplastia umbilical en el 50 % y plastia inguinal en el 12.5%, el 100 % tiene antecedente de hospitalizaciones, de las cuales el 31 % han sido secundarias a neumonías.

#### DIAGNÓSTICO DE MUCOPOLISACARIDOSIS:

De nuestros pacientes, el 50 % tenía el diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo 1 y el otro 50 % mucopolisacaridosis tipo 2 (Gráfica 2).



En cuanto a la edad al diagnóstico de MPS, se encontró una edad mínima de 6 meses, máxima a los 5 años, con edad media de 3.1 años y desviación estándar de  $\pm 1.5$  años; refiriendo inicio de síntomas generales, con una media a los 7 meses y desviación estándar de  $\pm 5.8$  meses, en pacientes con MPS tipo 1 y una media a los 2 años en MPS tipo 2, con desviación estándar de  $\pm 9.7$  meses. De acuerdo a nuestro estudio, el diagnóstico se realiza a los 2.5 años de haber iniciado los síntomas.

#### SÍNTOMAS RESPIRATORIOS Y SINTOMAS GENERALES

En cuanto al inicio de los síntomas respiratorios, se encontró una media de 7.6 meses, moda de 1 mes, mínima de 1, máxima de 24 y desviación estándar de  $\pm 8.6$  meses; encontrándose diferencias entre MPS tipo 1 y 2. De tal forma que, en la MPS tipo 1 el inicio de síntomas generales tuvo una edad media de 7 meses, moda de 6 meses, mínima de 1 y máxima de 15. El inicio de los síntomas respiratorios

media de 5.7, moda de 1, mínima de 1 y máxima de 15 meses, sin embargo 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 24 meses, moda de 24 meses, mínima de 12 y máxima de 36 meses, con una desviación estándar de  $\pm 8.4$  y los síntomas respiratorios una edad media de 9.5 meses, moda de 1 mes, mínima 1, máxima 24 meses y desviación estándar de 9.5 meses. (Tabla 1).

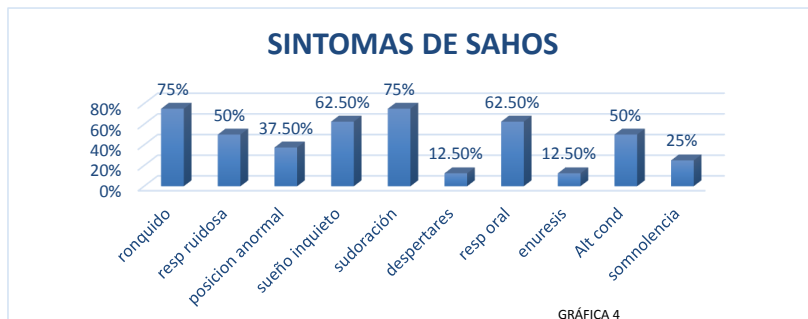
**TABLA 1. INICIO DE SINTOMAS EN PACIENTES CON MPS**

SINTOMAS	MPS	NÚMERO DE PACIENTES	MEDIA (MESES)	MODA	MINIMA	MAXIMA	DESVIACIÓN ESTANDAR
GENERALES	1 Y 2	8	15.5	6	1	36	11
RESPIRATORIOS	1 Y 2	8	7.6	1	1	24	8.6
GENERALES	1	4	7	6	1	15	5.04
RESPIRATORIOS	1	4	5.7	1	1	15	5.7
GENERALES	2	4	24	24	12	36	8.4
RESPIRATORIOS	2	4	9.5	1	1	24	9.5

#### SINTOMAS DE SINDROME DE APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

El 100 % de los pacientes presentaron síntomas clínicos sugestivos de SAHOS (gráfica 3). Presentando algunos pacientes, más de un síntoma al mismo tiempo, tomando en cuenta en número de 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. Y cabe mencionar que el 100 % de ellos tuvo infecciones de vías respiratorias superiores frecuentes. (Gráfica 4).





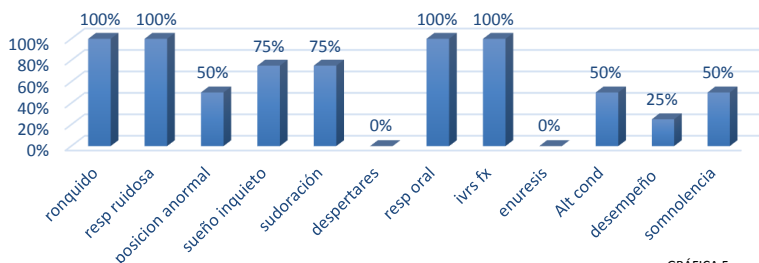
### SINTOMAS DE SAHOS POR TIPO DE MPS

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; tal como se muestra en la tabla 2 y las gráficas 5 – 6; pudiendo además, observar la significancia entre la presencia o ausencia de síntomas de acuerdo al tipo de mucopolisacaridosis (Tabla 3).

**TABLA 2. SINTOMAS DE SAHOS EN MPS**

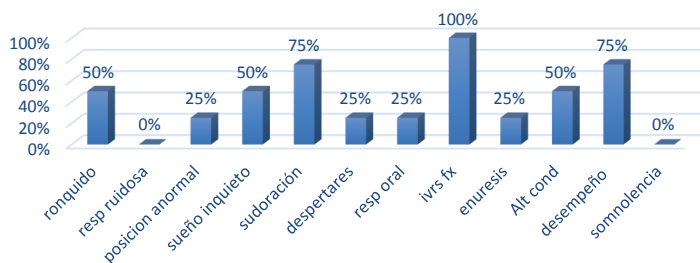
SINTOMA	MPS	PORCENTAJE	EDAD MEDIA (MESES)
Ronquido	1	100%	12
	2	50%	48
Rudeza respiratoria	1	100%	9
	2	0%	-
Posicion anormal al dormir	1	50%	9
	2	25%	12
Sueño inquieto	1	75%	24
	2	50%	24
Sudoración nocturna	1	75%	24
	2	75%	36
Despertares frecuentes	1	0	-
	2	25%	12
Respiración oral	1	100%	21
	2	25%	6
IVRS frecuentes	1	100%	7.5
	2	100%	18
Enuresis	1	0%	-
	2	25%	6
Alteraciones en la conducta	1	50%	12
	2	50%	6
Somnolencia	1	50%	9
	2	0%	-

### SINTOMAS DE SAHOS EN MPS TIPO 1



GRÁFICA 5

### SINTOMAS DE SAHOS EN MPS TIPO 2



GRÁFICA 6

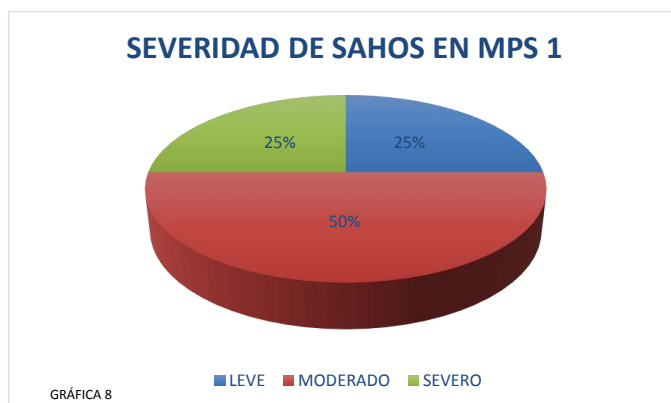
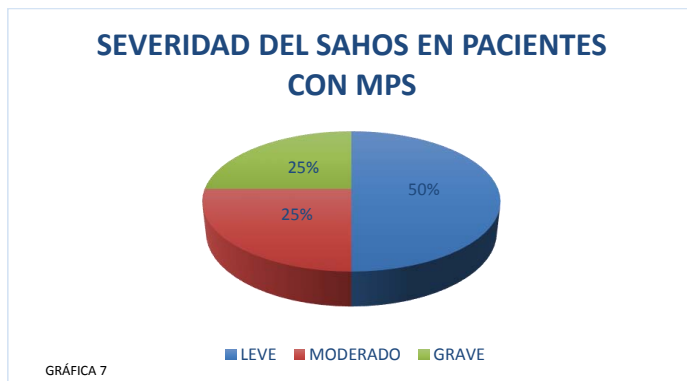
**TABLA 3. DIFERENCIA DE SINTOMATOLOGIA DE SAHOS EN MPS TIPO 1 Y 2**

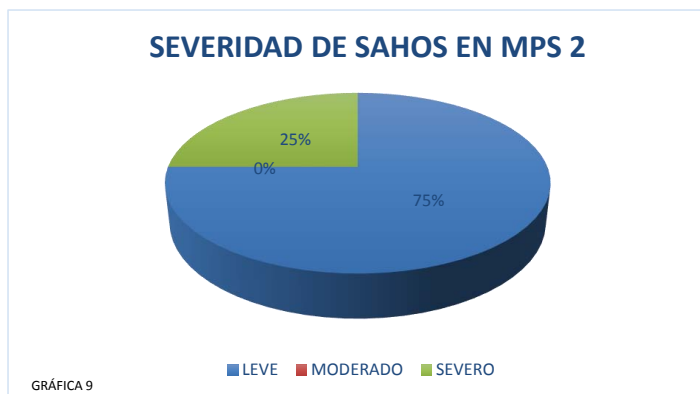
Síntoma	MPS 1 (n=4)	MPS 2 (n=4)	P (significativa $\leq$ 0.05)
Ronquido	100%	50%	0.000
Rudeza Respiratoria	100%	0%	0.011
Posición Anormal Al Dormir	50%	25%	0.390
Sueño Inquieto	75%	50%	0.045
Sudoración Nocturna	75%	75%	0.414
Despertares Frecuentes	0%	25%	0.024
Respiración Oral	100%	25%	0.691
IVRS Frecuentes	100%	100%	0.183
Enuresis	25%	50%	0.016
Alteraciones De Conducta	50%	50%	0.804
Somnolencia Diurna	50%	0%	0.044

**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 7). En cuanto al IAH, en ambos grupos se encontró una media de 12.2, mediana 5.4, moda 3, mínima 3, máxima 48.5 y desviación estándar  $\pm$  14.7. (Tabla 4). 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. (Gráfica 8 y 9). 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, desviación estándar  $\pm$  18.3, y los IAH de los pacientes con MPS tipo 2 obtuvieron una media menor, de 7.5, mediana 3.3, mínima 3, máxima 20.5 y desviación estándar  $\pm$  7.4. (Tabla 4 y 5).





**TABLA 4. RELACIÓN DE INDICE DE APNEA HIPONEA**

MPS	MEDIA	MEDIANA	MODA	MINIMO	MAXIMO	DESVIACIÓN ESTANDAR
1 Y 2	12.2	5.4	3	3	48.5	14.7
1	16.9	8.2	NA	3	48.5	18.3
2	7.5	3.3	NA	3	20.5	7.4

**TABLA 5. IAH EN RELACIÓN A SEVERIDAD**

SEVERIDAD	MEDIA	MEDIANA	MODA	MINIMO	MAXIMO	DESVIACIÓN ESTANDAR
LEVE	3.1	3.1	3	3	3.5	0.2
MODERADO	8.2	8.2	NA	7.4	9	0.8
GRAVE	34.5	34.5	NA	20.5	48.5	14

## TRATAMIENTO

### a) Quirúrgico:

Todos los pacientes fueron valorados por el servicio de otorrinolaringología, 75% de ellos ameritó manejo quirúrgico, el 25% no ameritó manejo quirúrgico. (Gráfica 9).

De los que tenían indicación quirúrgica, sólo al 66% se les realizó adenoamigdalectomía; el otro 34% no se pudo intervenir, esto debido a que los padres no aceptaron el manejo quirúrgico, debido a que se les mencionó que el paciente presentaba una vía aérea difícil.

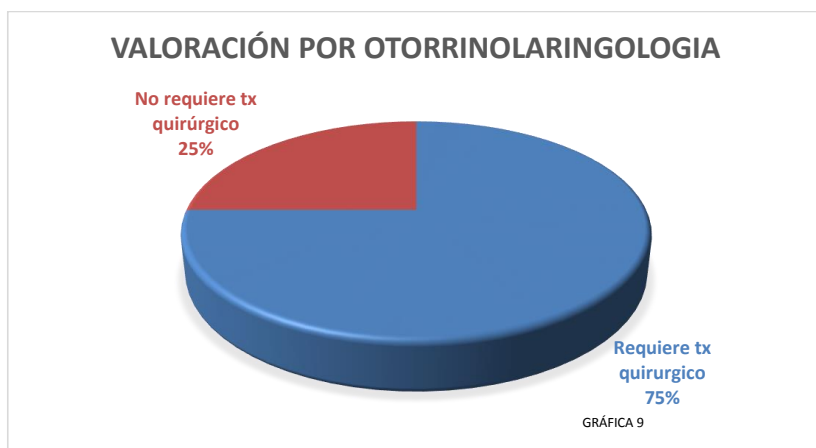
Del 100 % de los pacientes sometidos a cirugía, uno de ellos presento, 7 años después de su cirugía, nuevamente datos clínicos y polisomnograficos de SAHOS.

### b) Ventilación no invasiva/ Oxígeno suplementario:

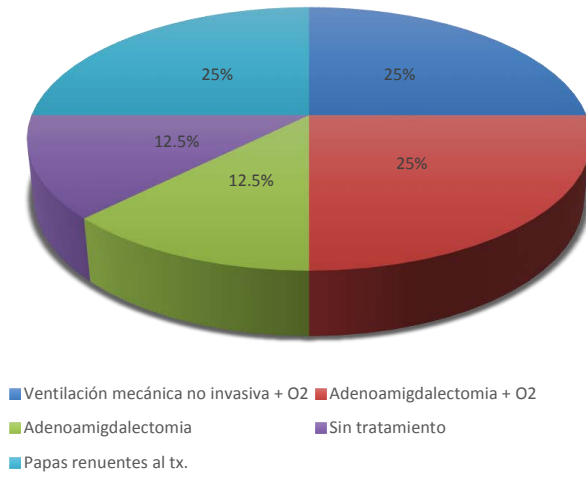
Del 100 % de los pacientes con diagnóstico de SAHOS, actualmente el 25 % (n=2) requieren ventilación no invasiva (1 de ellos BiPAP y el otro CPAP), el 50 % (n=4) de los pacientes requieren oxígeno domiciliario durante el sueño, el 12.5% (n=1) no requirió tratamiento, y el 25 % (n=2) no tienen tratamiento actual ya que los padres no están de acuerdo con el mismo (gráfica 10).

#### EVOLUCIÓN:

Los familiares refieren que el 100 % de los pacientes con mucopolisacaridosis y síndrome de apnea obstructiva del sueño que tienen tratamiento, han presentado mejoría clínica, sin embargo, se realizaron polisomnografías de control en el 37.5 % de los casos (n=3), el primero 6 años después, el segundo 15 meses después y el tercero 8 años posterior a primer PSG; pudiéndose observar que el 33.3 % de ellos (n=1) presentaron progresión de la severidad del SAHOS, a pesar del tratamiento médico y quirúrgico. (Gráfica 11).

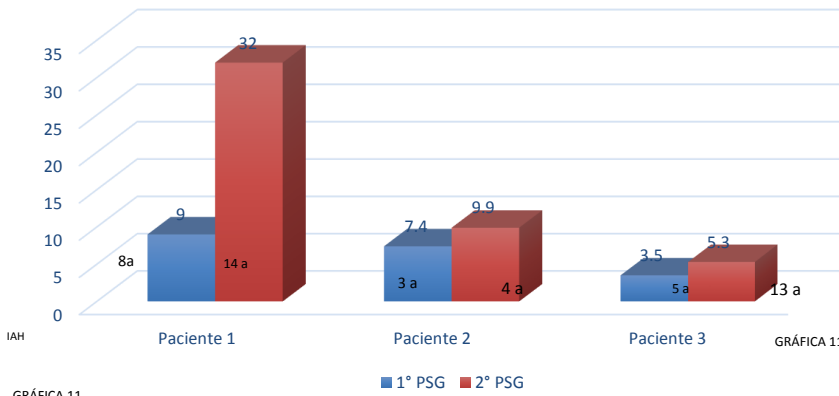


### TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SAHOS



GRAFICA 10

### PROGRESION DEL SAHOS



GRAFICA 11

GRAFICA 11



## 11. DISCUSIÓN:

La mucopolisacaridosis es una enfermedad lisosomal, en la cual hay una deficiencia en las enzimas encargadas de la degradación de los glucosaminoglucanos, acumulándose estos en diferentes tejidos, como vías aéreas superiores, por lo que la apnea obstructiva del sueño, es una de las complicaciones secundarias a dicha patología, de tal forma que el objetivo principal para nuestro estudio, fue estimar la frecuencia de SAHOS en pacientes con MPS que son vistos en la clínica de enfermedades lisosomales en la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional “La Raza”, si como conocer la edad de inicio de síntomas respiratorios por SAHOS, determinar cuáles son los síntomas más frecuentes, conocer cuál es grado de apnea hipoapnea que prevalece, y determinar si existe diferencia en cuanto a síntomas y grado de SAHOS en los diferentes tipos de MPS. De este estudio se desprende lo siguiente: De los doce pacientes con diagnóstico confirmado de MPS (50 % MPS tipo 1 y 50 % MPS tipo 2), el 100 % tenía sintomatología muy sugestiva de SAHOS, sin embargo únicamente el 66.6 % (n=8) contaban con polisomnografía, siendo estos los que se incluyeron al estudio; predominando el sexo masculino 83.3% tal como lo reporta el estudio inglés de Ricky y col encontrando que el 62% de su población perteneció al sexo masculino y 38 % al femenino.<sup>27</sup> 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<sup>5</sup>, 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  $4.5 \pm 5.1$  años.<sup>28</sup> coincidiendo más con lo reportado en EUA.

Nuestros resultados arrojaron que el 100 % de los pacientes tenían sintomatología de SAHOS, y que al 100% de ellos se corroboró este diagnóstico, presentando polisomnografía positiva para SAHOS, coincidiendo con la elevada incidencia que se reporta a nivel internacional, tal como lo mencionan los brasileños Carvalho Lopes y col.<sup>28</sup> quienes reportan en su estudio que el 100 % de los pacientes con MPS presento SAHOS, los ingleses Leighton y col.<sup>7</sup> encontraron que el 92% presenta apnea del sueño y los turqueses Gonuldas y col. refieren que el 95% de los pacientes con MPS presentan SAHOS.<sup>15</sup>

En la literatura internacional no hay mucha información sobre los síntomas predominantes de SAHOS en MPS, sin embargo encontramos un estudio estadounidense, donde reportan que los síntomas que predominaron fueron el ronquido y apnea presenciada por familiar<sup>5</sup>; nosotros encontramos, que tal como lo mencionan los estadounidenses, el síntoma que predominó fue el ronquido (75%), sin embargo este fue tan frecuente como la sudoración nocturna, seguido de sueño inquieto y respiración oral, en tercer lugar respiración ruidosa (50%), cuarto lugar posición anormal al dormir, quinto somnolencia diurna (25%) y por último despertares frecuentes y enuresis (12%).

Es importante mencionar también que, el 100 % de nuestros pacientes presentó infecciones de vías respiratorias frecuentes, siendo esto más elevado a lo reportado por los italianos Mesolella y col., quienes refieren que el 75 % de sus pacientes con MPS presentó IVR frecuentes.<sup>29</sup>

Ahora bien en cuanto a síntomas se refiere, también pudimos observar diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con MPS tipo 1 y tipo 2, predominando el ronquido, la rudeza respiratoria, sueño inquieto, así como, somnolencia diurna en la mucopolisacaridosis tipo 1, todas estas siendo estas estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) y los despertares frecuentes y enuresis los únicos síntomas estadísticamente significativos predominantes en MPS tipo 2 (tabla 3).

Los estudios internacionales reportan, que predominan los grados de SAHOS moderado y severo en pacientes con MPS, tal como lo refieren los estadounidenses John y colaboradores, que el 14 % de sus pacientes tuvo SAHOS leve, 18 % SAHOS moderado y 51 % SAHOS severo<sup>5</sup>; por otro lado los brasileños Carvalho Lopes y col., reportan que del 100 % de pacientes con SAHOS, el 78.6 % tuvo SAHOS severo<sup>28</sup>; y otro estudio brasileño realizado por Moreira y col., mencionan que el 69.8% de los pacientes con SAHOS tuvieron grados moderados y severos.<sup>30</sup> Sin embargo, en nuestro estudio el grado que predominó, fue el leve, el cual se presentó en el 50%, seguido del SAHOS moderado y grave en un 25% (Gráfica 7). En cuanto a IAH, se refiere, se obtuvo una media para ambos grupos de 12.2, con mediana de 5.4 y desviación estándar de  $\pm 14.7$ , esperando estos resultados por los valores tan altos de los pacientes con SAHOS severo, sin embargo, si se individualiza a los pacientes

podemos observar el predominio del SAHOS leve en nuestro grupo de estudio. (Tabla 4 y 5).

También es sabido que se encuentran diferencias de la severidad de SAHOS de acuerdo al tipo de MPS, refiriendo Leighton y col., que el SAHOS severo predominó en la MPS tipo 1, seguida de la MPS tipo 2, no existiendo una correlación entre la severidad de los síntomas y el grado de SAHOS <sup>7</sup>. Por lo que podemos decir que nuestros resultados en este aspecto no corresponden a lo reportado internacionalmente, ya que, encontramos 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 tratamiento, Ricky y col., refieren que únicamente el 16 % de sus pacientes requirió intervención terapéutica para obstrucción de la vía aérea (CPAP y/o tratamiento quirúrgico) <sup>27</sup>; por otro lado Mesolella y col., reportan que el 50 % de sus pacientes con SAHOS requirió tratamiento quirúrgico <sup>29</sup>; en nuestro estudio, el 75 % de los pacientes eran candidatos a cirugía, sin embargo, únicamente se sometieron a adenoamigdalectomía el 50 % de ellos. La literatura también refiere, que con el paso del tiempo, los pacientes que se someten a cirugía, pueden volver a presentar apnea del sueño, mismo hecho que ocurrió en el 25 % (n=1) de los pacientes, después del tratamiento quirúrgico, quien actualmente está bajo tratamiento con ventilación mecánica no invasiva. Reporta Shekelle y col., que los resultados de la adenoamigdalectomía, son inconstantes en pacientes con MPS, la calidad de la función respiratoria a corto y mediano plazo es variable y debido a que la enfermedad progresa, la traqueostomía o el uso de ventilación no invasiva puede ser necesario. <sup>1</sup>

El porcentaje de pacientes que se encuentran bajo ventilación no invasiva, es más elevado a lo reportado en la literatura internacional <sup>27</sup>, ya que el 25 % de nuestros pacientes, se encuentran bajo dicho tratamiento, el 50 % de todos nuestros pacientes requieren oxígeno suplementario durante el sueño, el 25 % no tienen tratamiento actual, ya que los padres son renuentes al mismo, tal como lo reportaron Marcus y col., en el 2012 refiriendo que los resultados en diversos estudios han demostrado que la VMNI es efectiva para tratar los síntomas de SAHOS y la evidencia

polisomnográfica del mismo, aún en niños pequeños, sin embargo, la adherencia puede ser la mayor barrera por superar <sup>1</sup> ; el 12.5% de nuestros pacientes no requirieron tratamiento para SAHOS únicamente se encuentran con el reemplazo enzimático.

En un estudio retrospectivo de 46 niños, en quienes el SAHOS persistió después de la adenoamigdalectomía, mostro mejoría significativa tanto en síntomas como en los parámetros de la polisomnografía, considerando para ese estudio una adherencia al tratamiento del 70 % <sup>1</sup>. En nuestro estudio hubo una apego al tratamiento del 75%, y de éstos, el 100 % de los pacientes que reciben tratamiento para el SAHOS han presentado mejoría clínica y por lo tanto en la calidad de vida; sin embargo, de acuerdo a lo que reportan las polisomnografías de control que se realizaron en 3 pacientes, mostraron progresión de severidad del SAHOS en uno de ellos, a pesar del tratamiento médico y quirúrgico.

## 12. CONCLUSIONES

1. El síndrome de apnea hipoapnea obstructiva del sueño es una patología muy frecuente en los pacientes con MPS, encontrándose en el 100 % de nuestro grupo de estudio, lo presentan.
2. Los síntomas respiratorios, son los primeros síntomas en presentarse, teniendo una edad media de 5.7 meses para la MSP tipo 1 y 9.5 meses para la MPS tipo 2.
3. Los síntomas de SAHOS que predominaron fueron el ronquido y sudoración nocturna.
4. Existen diferencias significativas, entre los tipos de MPS, de tal forma que en la MPS tipo 1 predominó el ronquido, la rudeza respiratoria, sueño inquieto y la somnolencia diurna, y en la MPS tipo 2 los despertares frecuentes y enuresis son los únicos síntomas estadísticamente significativos.
5. A diferencia de lo reportado en la literatura internacional nosotros encontramos predominio de SAHOS leve en un 50%, moderado y severo 25 % cada uno, encontrando mayor grado de severidad en la MPS tipo 1.
6. El 75 % de los pacientes, ameritaban manejo quirúrgico y solo el 66% de estos, se sometieron a tratamiento quirúrgico.
7. El 50 % requieren oxígeno suplementario durante el sueño y el 25% se encuentra con ventilación mecánica no invasiva.
8. Se observó una progresión del SAHOS en el 33.3 % de los pacientes bajo tratamiento en la polisomnografía de control.
9. El SAHOS es una patología muy común en mucopolisacaridosis, como podemos ver en este estudio, todos los pacientes inician con sintomatología desde edades tempranas, sin embargo, algunos de ellos tienen sintomatología inespecífica o muy escasa, por lo que una vez que se conoce la fisiopatología y evolución de la enfermedad, es importante que como parte del protocolo de estudio, sean valorados periódicamente por el servicio de neumología pediátrica, otorrinolaringología pediátrica, cardiología pediátrica y se realice polisomnografía para descartar presencia de SAHOS y brindarle tratamiento oportuno a los pacientes, con el fin de disminuir comorbilidades.
10. Así mismo considero es 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.

11. Debido a la cronicidad de esta enfermedad y lo difícil de su manejo, por parte de los padres de estos pacientes, esto puede ser una de las causas de no aceptación para la realización de estudios para llegar al diagnóstico, y/o realización de un adecuado tratamiento médico o quirúrgico.

12. Debemos de protocolizar en estos pacientes, la búsqueda del síndrome de apnea-hipoapnea obstructiva del sueño.

### 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., & Díaz, 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), 1546-1541.
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. Pintos, M., & Guillem, M. (2013). Relationship of sleep to pulmonary function in mucopolysaccharidosis II. *Current Medical Literature: Lysosomal Storage Disease*, 11(3), 86-87.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Santos, S., Lopez, L., González, L., & Domínguez, J. (2011). Hipoacusia y problemas de vía aérea en niños con inolar. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 62(6), 411-417.
19. 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.
20. 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.
21. NORMA Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, Para la atención a la salud del niño, 5-11.
22. Surós Batlló A.; Surós Batlló. 8va Ed. 2004. *Semiología Médica y Técnica Exploratoria*. Barcelona. Ed. Masson, 85-111.
23. Harrison (2015). *Principios de Medicina Interna*. 19a. Edición. McGraw-Hill-Interamericana.
24. Dorland (2005). *Diccionario enciclopédico de medicina*. 30va. Edición. Elseiver.
25. Martínez LP. (2006). Macroglosia: Etiología multifactorial, manejo multiple, *Colomb Med*, 37, 67-73.
26. Benito OI, (2003) "Cirugía Infantil y la Pediatría" *BOL PEDIATR*; 43: 140-146.
27. Richy, A., Langereis, E, Saif, M., Mercer, J., Church, H., Tulee, K... et al. (2015). Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome. *Orphanet Journal of Rare Disease*. 10. 1-13.
28. Carvalho, L., Acosta, A, & Ramos, T.(2015). Polysomnographic Characteristics of Patients with Mucopolysaccharidosis VI undergoing Enzyme replacement Therapy. *J Sleep Med Disord*. 2, 1-6.
29. Mesolella, M., Commino, M., Marino, A., Cozzolino, M., Della Cassa, R., Parenti, G... et al. (2013). Management of otolaryngological manifestations in mucopolysaccharidosis: our experience. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 33. 267-272.
30. Moreira, G., Kyosen S., Patti, C., Martins, A. & Tufik S. (2014). Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II y VI in a refer center. *Sleep Breath*. 18. 791-797.



## 14. ANEXOS

### Anexo 1.

#### 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 (0) No B) Animales (1) Si (0) No C) Plantas (1) Si (0) No

C) Fauna nociva (1) Si (0) No E) Exposición a humos (1) Si (0) No

F) Inmunizaciones: completas (1) Si (0) No

#### III. APN:

Perinatales: G: \_\_\_\_\_ peso : \_\_\_\_\_ talla: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_

#### IV. APP:

A) Exantemáticas (1) Si (0) No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

B) Alérgicos (1) Si (0) No ¿A qué? \_\_\_\_\_

C) Cirugías (1) Si (0) No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

D) Traumas (1) Si (0) No ¿Cuál? \_\_\_\_\_

E) Transfusiones (1) Si (0) No \_\_\_\_\_

F) Otras comorbilidades (1) Si (0) No ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

G) Hospitalizaciones ¿Número? \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Dx \_\_\_\_\_ DEIH \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Dx \_\_\_\_\_ DEIH \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Dx \_\_\_\_\_ DEIH \_\_\_\_\_

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 (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

b) Respiración ruidosa (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

c) Posición anormal al dormir (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

d) Sueño inquieto (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

e) Sudoración profusa (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

f) Despertares frecuentes (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

g) Respiración oral (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

h) IVRS frecuentes (sinusitis, OMA) (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

i) Enuresis secundaria (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

J) Alteraciones de conducta (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

k) Desempeño escolar adecuado (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

l) Somnolencia diurna (1) Si (0) No Edad de inicio: \_\_\_\_\_

m) Falta de medro (1) Si (0) 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 (0) No

Se ha propuesto Tx Qx (1) Si (0) No Porque \_\_\_\_\_

VI. Medicamentos Utilizados:

---

**VII. Síntomas posteriores al inicio del tratamiento para apnea del sueño.**

A) Ronquido (1) Si (2) No B) Respiración ruidosa (1) Si (2) No

C) Posición anormal al dormir (1) Si (2) No D) Sueño inquieto (1) Si (2) No

E) Sudoración profusa (1) Si (2) No F) Despertares frecuentes (1) Si (2) No G)

Respiración oral (1) Si (2) No H) IVRS frecuentes (sinusitis, OMA) (1) Si (2) No I)

Enuresis secundaria (1) Si (2) No J) Alteraciones de conducta (1) Si (2) No

K) Desempeño escolar adecuado (1) Si (2) No L) Somnolencia diurna (1) Si (2) No M) Falta

de medro (1) Si (2) No

X. Polisomnografía Control

IAH \_\_\_\_\_ Severidad: Leve (1) Moderado (2) Severo (3)

XI. EF: (Historia clínica)

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ Temp: \_\_\_\_\_ Sat: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_

A) Fascias adenoidea (1) Si (2) No B) Voz nasal (1) Si (2) No

C) Respiración oral (1) Si (2) No D) Mala oclusión dental (1) Si (2) No

E) Macroglosia (1) Si (2) No F) Hipertrofia amigdalina (1) Si (2) No

G) Reforzamiento del 2do ruido (1) Si (2) No H) Dedos hipocráticos: (1) Si (2) No

J) Malampati

I) Campos pulmonares : Estertores audibles (1) Si (2) No

(1) Crepitantes \_\_\_\_\_ (2) Subcrepitantes \_\_\_\_\_ (3) Estridor Sibilantes \_\_\_\_\_