



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO  
LEÓN DE LOS ALDAMA, GUANAJUATO

**DETERMINACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA AFECCIÓN CARDÍACA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS EN EL HRAEB**

PRESENTA:

**DR. BENITO GUZMÁN GONZÁLEZ**

ASESOR PRINCIPAL:  
DRA. MARCELA GUERRERO LARA

ASESOR METODOLÓGICO:  
DR. DOUGLAS RODOLFO COLMENARES BONILLA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCIÓN.....                 | 5  |
| 2. ANTECEDENTES .....                | 6  |
| 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....   | 19 |
| 4. JUSTIFICACIÓN .....               | 20 |
| 5. OBJETIVOS .....                   | 20 |
| Objetivo general .....               | 20 |
| Objetivos particulares.....          | 21 |
| 6. MATERIAL Y MÉTODOS.....           | 22 |
| DISEÑO .....                         | 22 |
| MÉTODOS .....                        | 22 |
| Población .....                      | 22 |
| Criterios de inclusión .....         | 22 |
| Criterios de eliminación .....       | 22 |
| Variables .....                      | 24 |
| 7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....         | 28 |
| 8. RESULTADOS.....                   | 29 |
| 9. DISCUSIÓN.....                    | 32 |
| 10. CONCLUSIONES.....                | 34 |
| 11. ASPECTOS ÉTICOS.....             | 35 |
| 12. CONFLICTO DE INTERESES.....      | 35 |
| <br>                                 |    |
| ANEXOS.....                          | 36 |
| 13. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS ..... | 37 |

## **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1.** Tipo de mucopolisacaridosis (MPS), deficiencia enzimática y glucosaminoglucano (GAG) acumulado

**Tabla 2.** Descripción operativa de las variables

## **LISTA DE GRÁFICOS**

**Gráfico 1.** Relación de pacientes con MPS

**Gráfico 2.** Hallazgos ecocardiográficos en pacientes con MPS

**Gráfico 3.** Hallazgos ecocardiográficos por tipo de MPS y mutaciones reportadas

## LISTA DE ABREVIATURAS

|               |   |
|---------------|---|
| <b>FEVI:</b>  | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo     |
| <b>FOP:</b>   | Foramen oval permeable                            |
| <b>GAG's:</b> | Glucosaminoglucanos                               |
| <b>HRAEB:</b> | Hospital Reigional de Alta Especialidad del Bajío |
| <b>HAP:</b>   | Hipertensión arterial pulmonar                    |
| <b>IDS:</b>   | Iduronato 2 sulfatasa                             |
| <b>TRE:</b>   | Terapia de reemplazo enzimático                   |
| <b>TCH:</b>   | Trasplante de células madre hematopoyéticas       |

## 1. INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades hereditarias progresivas causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos (GAG´s).

Los defectos en esta degradación debidos a la ausencia o la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas mutadas resultan en la acumulación intralisosómica de fragmentos de glucosaminoglucanos (1).

Las diferentes MPS son enfermedades progresivas y degenerativas que afectan a múltiples órganos. La audición, la visión, la función cardiovascular, el sistema neurológico y el esqueleto óseo habitualmente se ven afectados.

El diagnóstico se sospecha ante la detección de los GAG urinarios y después se confirma con estudios enzimáticos y genéticos.

El tratamiento de estos pacientes incluye tratamiento sintomático, trasplante de médula ósea y terapia de remplazo enzimático, además requiere equipos multidisciplinarios que sean capaces de enfrentarse a todos los retos que plantean. La eficacia del tratamiento depende en parte de la precocidad del diagnóstico (2).

## 2. ANTECEDENTES

Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades hereditarias progresivas causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos. Los glucosaminoglucanos (GAG's) son hidratos de carbono complejos de cadena larga, compuestos por ácidos urónicos, aminoazúcares y azúcares neutros. Los GAG más importantes son el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato, el heparán sulfato, el dermatán sulfato, el queratán sulfato y el hialuronano hialuronato. Estas sustancias son sintetizadas y, con la excepción del hialuronano, se unen a proteínas para formar proteoglucanos, elementos fundamentales de la base del tejido conectivo y de las membranas celulares y nucleares.

La degradación de los proteoglucanos comienza con la eliminación proteolítica del núcleo de proteínas seguida de la degradación por pasos del componente glucosaminoglucano. Los defectos en esta degradación debidos a la ausencia o a la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas mutadas resultando en la acumulación intralisosomal de glucosaminoglucanos. En la célula se acumulan lisosomas distendidos, que interfieren en la función celular y producen el patrón característico de alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas (1).

Las diferentes mucopolisacaridosis son enfermedades progresivas y degenerativas que afectan a múltiples órganos. Tienen signos en común en grados variables, como: visceromegalia, disostosis múltiple y facies infiltradas. La audición, la visión, la función cardiovascular, el sistema nervioso y musculoesquelético habitualmente se ven afectados. Las MPS se transmiten de manera autosómica recesiva, excepto la

enfermedad de Hunter (MPS II), que es recesiva ligada al cromosoma X. Se sospecha ante hallazgos clínicos, puede realizarse la cuantificación de los GAG's urinarios, y se diagnóstica mediante la cuantificación de la actividad enzimática residual y con estudios que determinan la mutación específica. Es posible el tamizaje neonatal para la mayoría de las MPS, sin embargo aún no se ha sistematizado (2).

El manejo de las MPS requiere un equipo multidisciplinario. Actualmente se han realizado avances en tratamientos específicos para la enfermedad, y envuelve terapia de remplazo enzimático específico o trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH) (3).

La prevalencia de estas enfermedades es muy variable en función de las poblaciones estudiadas. Los datos son escasos, pues los estudios epidemiológicos sólo se han realizado en un pequeño número de países: Australia, Irlanda del Norte e Israel. El recuento global de las MPS es objeto de un estudio específico en Francia (proyecto Radico). La MPS I tiene una prevalencia de alrededor de 1/100.000 en Francia, ésta prevalencia es similar en los demás países industrializados (Australia: 1/88.000, Irlanda del Norte; 1/100.000-144.000). En cambio, también en Irlanda del Norte, la forma más benigna de MPS I (enfermedad de Scheie) es mucho más rara: 1/600.000. La prevalencia de la MPS II es relativamente idéntica en los diferentes estudios (alrededor de 1/130.000). Las MPS IIIA y IIIB tienen una prevalencia respectiva en Australia de 1/114.000 y de 1/211.000, las MPS IIIC y IIID son mucho más raras. La MPS IV tiene una prevalencia de 1/169.000, la MPS VI de 1/235.000 y la MPS VII de 1/2.000.000 (2).



La MPS I se debe a mutaciones del gen *IDUA* localizado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la  $\alpha$ -L-iduronidasa. El déficit de  $\alpha$ -L-iduronidasa produce una gran cantidad de cuadros clínicos, desde la grave enfermedad de Hurler hasta la enfermedad de Scheie más leve, que representan los extremos de un espectro clínico amplio. Las mutaciones sin sentido homocigotas producen MPS I graves, mientras que en las mutaciones con cambio de sentido es más probable que se conserve cierta actividad enzimática residual, lo que da lugar a formas más leves de la enfermedad.

Esta forma de MPS I es una enfermedad progresiva grave con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de edad. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer, pero a menudo presenta hernias inguinales. El diagnóstico se hace entre los 6 y los 24 meses con signos de hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, frente prominente, rigidez articular, talla baja y displasia esquelética. La mayoría de los niños con síndrome de Hurler desarrollan habilidades lingüísticas muy limitadas debido al retraso del desarrollo, macroglosia, e hipoacusia combinada; neurosensorial y conductiva. También presentan dilatación ventricular progresiva con hipertensión intracraneal causada por hidrocefalia comunicante. La opacificación corneal, el glaucoma y la degeneración retiniana son frecuentes. En las radiografías se observa la displasia esquelética característica, conocida como disostosis múltiple. La miocardiopatía aguda se observa en algunos lactantes menores de 1 año (1). El depósito de GAG's en el corazón conlleva a la presencia de cardiomiopatía ó enfermedad valvular cardíaca. Sin embargo, se ha reportado el desarrollo de enfermedad de la arteria coronaria y aterosclerosis subclínica en niños (4).

El fenotipo clínico de la MPS IH/S es intermedio entre las enfermedades de Hurler y Scheie y se caracteriza por afectación somática progresiva. El inicio de los síntomas se suele producir entre los 3 y 8 años, y es frecuente la supervivencia hasta la edad adulta. La afectación cardíaca y la obstrucción de las vías respiratorias superiores contribuyen a la morbilidad clínica.

La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno que se transmite ligado al cromosoma X y se debe al déficit de iduronato-2-sulfatasa (IDS). El gen que codifica la IDS está localizado en el cromosoma Xq28. La importante heterogeneidad molecular explica el extenso espectro clínico de la enfermedad de Hunter (5).

Se observa hepatoesplenomegalia debida a la sobrecarga de mucopolisacáridos, anomalías cardíacas y sordera. (2).

En un análisis retrospectivo realizado en 75 niños con MPS II en Corea del Sur se encontró mediante ecocardiografía que 89% de los pacientes presentaban afección de al menos 1 válvula cardíaca, siendo la regurgitación mitral y la estenosis aortica las anormalidades cardíacas más comunes (5).

La MPS III, también es conocida como síndrome de Sanfilippo. Ocurre en cuatro formas (A, B, C y D) causadas por diferentes deficiencias enzimáticas pero con características clínicas similares. Cada uno es causado por una deficiencia de una de las cuatro enzimas involucradas en la degradación del heparán sulfato, lo que lleva a su acumulación. Todas las formas tienen herencia autosómica recesiva. La MPS IIIA es el tipo más común, con una incidencia aproximada de 1.16 (rango 0.27 a 1.88) por 100,000 nacimiento (6,7).

La MPS III se caracteriza primordialmente por degeneración progresiva del sistema nervioso central. Estos pacientes generalmente entre los dos y siete años de edad se

presentan con retraso en el desarrollo y problemas de conducta, que incluyen hiperactividad y agresión (8,9). El hallazgo cardiovascular más frecuente en estos pacientes es la regurgitación tricuspídea (4).

La enfermedad a menudo termina en la devastación neurológica y la muerte en la adolescencia, pero la supervivencia en la vida adulta temprana es común (8).

La MPS IV (síndrome de Morquio) es una condición relativamente rara, con una incidencia de 15-47 por 1 000 000 nacidos vivos. La MPS IV tiene dos subtipos (Síndrome de Morquio A y Morquio B) y se transmite de forma autosómica recesiva. Se debe a la deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina- 6-sulfatasa, y da como resultado la falta de degradación y el almacenamiento consiguiente de queratán sulfato y condroitín 6-sulfato en varios compartimentos celulares (principalmente lisosomas) de diferentes órganos (principalmente el cartílago y su matriz extracelular) (10).

Sea cual sea el tipo, el niño es normal al nacer. Entre el primer y tercer año de edad es cuando aparecen los primeros síntomas, con marcha contoneante, caídas frecuentes y genu valgo. La aparición de un tórax en «quilla» también es muy sugestiva.

El cuadro se agrava progresivamente, con retraso estatural grave (estatura definitiva inferior a 120 cm), tronco y cuello cortos, cifosis dorsal grave, escoliosis, desviación cubital de las manos e hiperlaxitud articular. La dismorfia facial es moderada, con prognatismo, inclinación de la cabeza hacia atrás, boca ancha, dientes pequeños con hipoplasia del esmalte y caries frecuentes. Secundariamente, aparecen opacidades corneales finas, una hepatoesplenomegalia y, a veces, lesiones valvulares cardíacas.

Una amenaza evolutiva importante es la compresión medular cervical aguda por subluxación atlantoaxoidea, debida a la hipoplasia de la apófisis odontoides y a la hiperlaxitud ligamentosa o compresión medular cervical lenta por estrechamiento

progresivo del conducto raquídeo cervical. Esta mielopatía compresiva puede aparecer precozmente en las formas graves, y debe asegurarse anualmente un control neurológico atento completado con una resonancia magnética (RM) para no dejar pasar el momento del tratamiento quirúrgico. Por otra parte, en caso de anestesia general, debe informarse al anestesiólogo de esta inestabilidad de la articulación cervico-occipital que comporta un riesgo de compresión medular. Las anomalías radiológicas son numerosas, y algunas de ellas son características; en las vértebras, la platispondilia se vuelve importante a partir de los 2-3 años, con una prolongación anterior en lengüeta de los cuerpos vertebrales en las placas de perfil y, en las dos vértebras lumbares, una hipoplasia anterior característica conocida como vértebra en pico de ave. Las demás anomalías raquídeas están situadas en la charnela craneocervical. El riesgo de compresión puede deberse a varias causas: la hipoplasia de la odontoides es prácticamente constante y responsable de una inestabilidad, el conducto raquídeo se estrecha, y las meninges, así como los tejidos peridurales, están infiltrados, lo que añade un factor suplementario de compresión.

Esto supone que el control neurológico es imperativo anualmente, tanto clínicamente como con ayuda de una resonancia magnética. El síndrome del túnel carpiano es excepcional en la MPS IV, al revés que en los tipos I, II y VI, en los que es frecuente. Esta forma grave, muy invalidante, evoluciona hacia el fallecimiento en la segunda o tercera década de la vida debido a complicaciones cardiorrespiratorias, a la cifoescoliosis y compresión medular. Existen formas moderadas que repercuten poco sobre la estatura, poco invalidantes y compatibles con una vida social y una longevidad normales (2).

Se informaron casos de engrosamiento, regurgitación y/o estenosis de la válvula cardíaca en pacientes con MPS IV (10).

La MPS VI es también conocida como Síndrome de Maroteaux-Lamy. Este desorden es causado por mutaciones en el gen que codifica la Arilsulfatasa B, el cual se localiza en el Cromosoma 5 q11-q13 (11). La deficiencia de esta enzima resulta en la acumulación de GAG parcialmente degradados, dermatán sulfato y condroitin sulfato (12). Tiene un patrón de herencia autosómica recesiva.

Su incidencia es de aproximadamente 0.15 por 100,000 nacimientos (6,7). Clínicamente se manifiesta entre los 1 y 6 años con rasgos faciales toscos, enfermedad esquelética grave, anomalías articulares, enfermedad respiratoria y anomalías cardíacas (trastornos valvulares, como insuficiencia mitral o aórtica, y con menor frecuencia miocardiopatía y fibroelastosis endocárdica). La apnea obstructiva del sueño y la hipertensión pulmonar son comunes en pacientes sin tratamiento (13,14,15,16).

La MPS VII es una enfermedad autosómica recesiva causada por una deficiencia en la actividad enzimática de la beta-glucuronidasa. La falta de esta enzima causa una acumulación de condroitin sulfato, dermatán sulfato y heparán sulfato. Se han identificado al menos 49 mutaciones causantes de enfermedad que involucran el gen de la beta-glucuronidasa. La mayoría de estas mutaciones son mutaciones sin sentido, deleciones y mutaciones del sitio de empalme. Debido a la heterogeneidad genética de las mutaciones que causan la enfermedad, se debe hacer un diagnóstico con un ensayo de actividad enzimática en lugar de la secuenciación de ácidos nucleicos.

La presentación clínica de la MPS VII es variable. Pueden presentar hidropesía fetal, mientras que aquellos que sobreviven hasta la edad adulta exhiben rasgos faciales toscos, opacidades corneales, deformidades esqueléticas, deterioro cognitivo y

anomalías cardíacas. Además, los pacientes pueden desarrollar pérdida auditiva progresiva y disminución del lenguaje. Los informes de las anomalías cardíacas encontradas en pacientes con MPS VII son limitados, pero incluyen engrosamiento valvular cardíaco y disfunción valvular (17).

La MPS IX es un desorden extremadamente raro con un patrón de herencia autosómico recesivo, que resulta de la deficiencia enzimática de hialuronidasa 1. La deficiencia de hialuronidasa 1 conlleva a la acumulación de hialuronano. El gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 3p21.3-p21.2. Los principales hallazgos clínicos son masas de tejido blando periarticulares compuestas de agregados nodulares de histiocitos, erosiones del acetábulo, talla baja, movimientos articulares normales e inteligencia normal (18).

A continuación, se presenta un resumen de los tipos de mucopolisacaridosis, su epónimo, la enzima deficiente y el glucosaminoglicano acumulado (Tabla 1.).

**Tabla 1. Tipo de MPS, deficiencia enzimática y GAG´s acumulados.**

| <b>Tipo</b>             | <b>Epónimo</b>                   | <b>Enzima deficiente</b>                       | <b>Glucosaminoglucano acumulado</b> |
|-------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>MPS I grave</b>      | Enfermedad de Hurler             | $\alpha$ -L- Iduronidasa                       | DS, HS                              |
| <b>MPS I atenuada</b>   | Enfermedad de Sheie              | $\alpha$ -L- Iduronidasa                       |                                     |
| <b>MPS I intermedia</b> | Enfermedad de Hurler- Sheie      | $\alpha$ -L- Iduronidasa                       |                                     |
| <b>MPS II grave</b>     | Enfermedad de Hunter grave       | Iduronato sulfatasa                            |                                     |
| <b>MPS II atenuada</b>  | Enfermedad de Hunter menos grave | Iduronato sulfatasa                            |                                     |
| <b>MPS III A</b>        | Enfermedad de Sanfilippo A       | Heparán N-sulfatasa                            | HS                                  |
| <b>MPS III B</b>        | Enfermedad de Sanfilippo B       | N-acetil $\alpha$ -glucosaminidasa             |                                     |
| <b>MPS III C</b>        | Enfermedad de Sanfilippo C       | Acetil CoA: $\alpha$ -glucosaminidotransferasa |                                     |
| <b>MPS III D</b>        | Enfermedad de Sanfilippo D       | N-acetilglucosamina 6-sulfatasa                |                                     |
| <b>MPS IV A</b>         | Síndrome de Morquio A            | Galactosamina 6 sulfatasa                      | QS, CS                              |
| <b>MPS IV B</b>         | Síndrome de Morquio B            | Galactosidasa $\beta$                          | QS                                  |
| <b>MPS VI</b>           | Síndrome de Marotaux Lamy        | Arilsulfatasa $\beta$                          | DS                                  |
| <b>MPS VII</b>          | Enfermedad de Sly                | Glucuronidasa $\beta$                          | DS, HS                              |

MPS: Mucopolisacaridosis, DS: Dermatán sulfato, QS: Queratán sulfato, HS: Heparán sulfato, CS: Condroitin sulfato. Fuente: Nathan and Oski's Hematology of infancy and childhood. 6° ed. EUA: WB Saunders; 2003:1426.

En un estudio realizado por Rigante y Cols. se estudiaron 39 pacientes pediátricos con MPS, en el cual enlistaron las anomalías encontradas por ecocardiografía, describieron en su análisis que las anomalías predominantes en pacientes con MPS I son engrosamiento de la válvula mitral e hipertensión arterial pulmonar, en pacientes con MPS II la displasia plurivalvular y la hipertrofia ventricular izquierda, en la MPS III predominó el engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo, en pacientes con MPS IV la insuficiencia de la válvula aortica e insuficiencia mitral fueron los más frecuentes mientras que en aquellos con MPS VI, la displasia de la válvula aortica fue el hallazgo ecocardiográfico más prevalente (19).

El diagnóstico de estas enfermedades se inicia con una historia clínica completa, especificando si existen otros miembros en la familia con las mismas características clínicas, y si existe consanguinidad parental. Los estudios de imagen complementan la evaluación inicial (20). La sospecha clínica debe continuar con estudios de tamizaje y posteriormente confirmatorios. Los estudios de tamizaje son iguales para todos los subtipos de MPS, ya que lo que se quiere determinar es si existe excreción de GAG's y cuál se excreta en la orina. Una vez determinado el tipo GAG's en orina se orienta al tipo de ensayo enzimático que se realizará. La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica clave para la evaluación de las válvulas cardíacas, dimensiones ventriculares y función, incluso en pacientes asintomáticos (4).

Por último, se debe realizar estudio molecular para poder establecer el tipo de mutación que presenta, ya que existe correlación genotipo- fenotipo en varios casos, además de poder realizar una asesoría genética adecuada buscando portadores en la familia, de tal manera que se pueda advertir la aparición de nuevos casos (20).



La mayoría de las terapias para MPS están dirigidas al tratamiento de complicaciones y no son específicas para la anomalía subyacente. El manejo de apoyo o sintomático puede mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias, pero no pueden evitar el inevitable declive de la función. Sin embargo, las terapias específicas, como el reemplazo de enzimas o el trasplante de células hematopoyéticas, pueden alterar la historia natural de estos trastornos. La elección de la terapia depende del tipo de MPS y la gravedad de la enfermedad en el paciente específico (21).

El manejo actual depende del tipo de MPS, y puede incluir manejo farmacológico, quirúrgico, terapia de reemplazo enzimático o trasplante hematopoyético de células madre, terapias sistemáticas como el trasplante hematopoyético de células madre o la terapia de reemplazo enzimático (TRE) han mostrado una mayor longevidad y mejoría de las condiciones clínicas. El efecto de la TRE en la estructura y la función cardíaca con MPS ha sido documentado en solo pocos estudios (22).

La TRE se encuentra disponible para pacientes con MPS I, MPS II, MPS IVA y MPS VI. Generalmente la TRE se usa en pacientes con enfermedad de moderada a grave. La excepción son los pacientes <2 años con MPS I grave (Hurler), para quienes se prefiere el trasplante de células hematopoyéticas si hay un donante. Se están realizando ensayos clínicos de TRE para MPS VII (21). En pacientes con MPS I (síndromes de Hurler, Hurler-Scheie y Scheie), el tratamiento con alfa-L-iduronidasa humana recombinante (laronidasa), la enzima deficiente, reduce el almacenamiento lisosomal en el hígado y mejora algunas manifestaciones clínicas mientras estabiliza otras (23). En un estudio preexperimental realizado en el Hospital de Especialidades 25, en Monterrey Nuevo León se evaluaron los cambios físicos, funcionales y bioquímicos en 3 pacientes con síndrome de Hurler-Scheie antes y después de administrar el tratamiento de

reemplazo enzimático con laronidasa, uno de los pacientes presentó insuficiencia mitral leve y otro tuvo insuficiencia tricuspídea leve; a los dos años de tratamiento uno permanecía sin cambios y en el otro se corrigió el problema valvular. El paciente más afectado fenotípicamente no tuvo alteraciones cardíacas, lo que demuestra la heterogeneidad de la enfermedad (24).

La TRE para MPS II (síndrome de Hunter) con iduronato sulfatasa humana recombinante (idursulfasa) está autorizado para su infusión semanal. La TRE se prevé que no cruce la barrera hematoencefálica. Las mejorías somáticas pueden ocurrir incluso en los pacientes más graves, pero no se han observado beneficios cognitivos. Por lo tanto, la TRE generalmente se inicia en pacientes recién identificados con MPS II, pero no en aquellos con enfermedad cerebral terminal (25,26). La TRE intratecal para MPS IIIA no fue efectiva en ensayos clínicos (27). La TRE con elosulfasa alfa está aprobado para el tratamiento de MPS IVA (síndrome de Morquio A). Se recomienda la premedicación con un antihistamínico, con o sin un antipirético, antes de la infusión (28). Galsulfasa está aprobado como terapia específica semanal para MPS VI (síndrome de Maroteaux-Lamy). La TRE para MPS VI disminuye la excreción urinaria de GAG's y mejora la función y la supervivencia del paciente (29).

El TCH conduce a la sustitución progresiva de células hematopoyéticas deficientes en enzimas por células competentes para enzimas derivadas de donantes en compartimentos vasculares y extravasculares del cuerpo. El trasplante se ha utilizado con más éxito para tratar el síndrome de Hurler. En la mayoría de los pacientes con injerto exitoso, el trasplante reduce la hepatoesplenomegalia, aumenta la movilidad articular, disminuye la obstrucción de las vías respiratorias, mejora la función cardíaca,

disminuye la presión del líquido cefalorraquídeo, mejora o estabiliza la audición y, especialmente en pacientes más jóvenes, puede estabilizar la regresión mental [30,31].

Tanto el TCH, como la TRE a largo plazo parecen mejorar, incluso mejorar la función sistólica ventricular y la hipertrofia ventricular en pacientes con MPS I y MPS II, sin embargo no parece prevenir la progresión de la insuficiencia y engrosamiento de las válvulas izquierdas del corazón.

El éxito del TCH es un evento pivote en la historia de las mucopolisacaridosis, otorgando una mayor longevidad a niños que antes tenían un desenlace fatal.

El advenimiento de la ecocardiografía bidimensional no sólo nos otorgó las bases para el entendimiento de las anomalías cardíacas, sino que también se volvió en una parte central en la evaluación del estatus cardíaco antes y después del tratamiento.

Mucho falta por aprender acerca del corazón y los grandes vasos en MPS antes y después del tratamiento. La historia natural, los hallazgos cardíacos, y la patología de todos los tipos y subtipos de MPS permanece incompleta; definir las mutaciones específicas de las MPS asociadas a patologías cardíacas más severas mejorará y refinará el cuidado del paciente. El desarrollo de tamizaje neonatal para MPS generará una necesidad de respuesta para esta y otras preguntas (22).

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La presencia de alteraciones cardíacas se han reportado en todos los tipos de mucopolisacaridosis, y es un hallazgo común y temprano, particularmente en aquellos con MPS I, II y VI, aunando a la baja incidencia de estas enfermedades, los estudios como el ultrasonido cardíaco para la detección de alteraciones cardíacas que envuelven a este grupo de pacientes con MPS no son comunes. Existen pocos estudios de pacientes con MPS con relación a la afección cardíaca en nuestro país. Teniendo en cuenta que somos un centro asistencial de salud de tercer nivel, con un grupo significativo de dichos pacientes (más del 50% de los atendidos en el estado), se decidió el estudio cardiológico para evaluar las estructuras cardíacas, y compararlo con lo reportado en la literatura mundial.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

En este protocolo de investigación se pretende realizar un ecocardiograma a los pacientes con mucopolisacaridosis manejados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío en una sola ocasión, y reportar los hallazgos ecocardiográficos medidos. La información descrita ayudará al clínico para conocer el estado cardiovascular del paciente, y en un futuro su intervención terapéutica.

En la literatura nacional e internacional son pocos los estudios que reúnen una adecuada cantidad de pacientes, dada la baja incidencia de la enfermedad, por lo que ésta, al ser una unidad de concentración de pacientes con MPS, cuenta con una muestra representativa de pacientes para realizar el presente estudio (más del 50% de los atendidos en el Estado).

#### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las alteraciones ecocardiográficas más frecuentes en pacientes con MPS con y sin terapia de reemplazo enzimático en el HRAEB del 2017-2019?

#### **5. OBJETIVOS**

- **Objetivo General**

Describir las alteraciones cardíacas más frecuentes por medio de ecocardiografía en pacientes con MPS con y sin terapia de reemplazo enzimático en el período comprendido del 2017-2019.

- **Objetivos particulares**

Describir las características sociodemográficas de los pacientes con MPS tratados en el HRAEB.

Comparar los hallazgos ecocardiográficos encontrados con los descritos en la literatura de otros países.

## 6. MATERIALES Y MÉTODOS

### LÍNEA DE ESTUDIO

Epidemiología clínica

### DISEÑO

Transversal, descriptivo y observacional.

### MÉTODOS

A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma (Phillips EPIQ 7 tecnología Xmatrix con transductores de 1 a 5 MHz, 8 a 3 MHz. y 12 a 4 MHz.) en modalidad M, bidimensional, Doppler pulsado y continuo, y técnicas avanzadas de ecocardiografía.

- **Población**

Pacientes pediátricos con MPS del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

- **Criterios de inclusión**

Paciente pediátrico con diagnóstico confirmado de MPS valorado en los servicios pediátricos en el HRAEB, con o sin terapia de reemplazo enzimático.

- **Criterios de eliminación**

Paciente con diagnóstico confirmado de MPS que no accedan a someterse a la evaluación ecocardiográfica.

**Descripción del método:**

A los pacientes con diagnóstico de MPS valorados en los servicios pediátricos del HRAEB que acudieron a la consulta externa de cardiología pediátrica, con expediente clínico, fueron referidos para su valoración cardiopediátrica en la consulta externa de cardiología pediátrica para realizar estudio ecocardiográfico. Se les explicó detalladamente en que consiste la evaluación mediante ecocardiografía, recordando que esta valoración forma parte de su evaluación de rutina, y que por lo tanto, no genera costo adicional para ellos, se explicó el alcance del proyecto de investigación, haciendo uso racional de los datos y guardando la confidencialidad en todo momento.

Para aquellos tutores de pacientes que aceptaron ser evaluados y decidieron participar en el proyecto, se les agendó una cita al servicio de cardiología pediátrica en el área de gabinetes de acuerdo a calendario extra para pacientes con MPS. Posterior a obtener el consentimiento informado del padre y/o madre o tutor, y acepte su inclusión en el proyecto de investigación, se realizó la evaluación ecocardiográfica.



**Tabla 2. Descripción operativa de las variables**

| <b>Variable</b>  | <b>Tipo</b>                       | <b>Unidad</b>          | <b>Escala</b> | <b>Definición conceptual</b>  | <b>Definición operacional</b>   |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------------|---|---|
| Sexo:  | Cualitativa                       | Masculino/<br>femenino | No            | Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras  | Genotipo/fenotipo   |
| Edad:  | Cuantitativa discreta             | Años                   | 0-18          | Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento  | Tiempo de vida desde su nacimiento  |
| Lugar de origen:   | Cualitativa nominal<br>politómica | No                     | No            | Sitio de nacimiento del individuo   | Sitio de nacimiento del individuo   |
| Fracción de eyección del ventrículo izquierdo:                         | Cuantitativa discreta             | Porcentaje             | 0- 100        | Medición del porcentaje de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo cada vez que se contrae       | Medición del porcentaje de sangre que expulsa el ventrículo izquierdo cada vez que se contrae       |
| Presión sistólica de la arteria pulmonar:                              | Cuantitativa discreta             | Milímetros de mercurio | No            | Presión que ejerce la sangre sobre las paredes del vaso sanguíneo de la arteria pulmonar en sistole | Presión que ejerce la sangre sobre las paredes del vaso sanguíneo de la arteria pulmonar en sistole |
| Diámetro diastólico:   | Cuantitativa discreta             | Milímetros             | No            | Linea recta que une dos puntos de la circunferencia de unca cavidad cardiaca en fase diastólica     | Linea recta que une dos puntos de la circunferencia de unca cavidad cardiaca en fase diastólica     |
| Diámetro sistólico:  | Cuantitativa discreta             | Milímetros             | No            | Linea recta que une dos puntos de la circunferencia de unca cavidad cardiaca en fase sistólica      | Linea recta que une dos puntos de la circunferencia de unca cavidad cardiaca en fase sistólica      |
| Fracción de acortamiento:  | Cuantitativa discreta             | Porcentaje             | No            | Mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo             | Mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo             |
| Excursión sistólica del plano anular de la válvula tricúspide (TAPSE): | Cuantitativa discreta             | Milímetros             | No            | Desplazamiento en mm que realiza el anillo tricuspideo conforme se contrae el corazón               | Desplazamiento en mm que realiza el anillo tricuspideo conforme se contrae el corazón               |
| Presión intraventricular derecha                                       | Cuantitativa discreta             | Milímetros de mercurio | No            | Presión ejercida sobre la cavidad ventricular derecha   | Presión ejercida sobre la cavidad ventricular derecha   |
| Dimensión auricular:   | Cuantitativa discreta             | Milímetros             | No            | Magnitud que se considera en el espacio para medir el tamaño de las cosas                           | Medición del volumen auricular através de ecografía bi- o tridimensional                            |
| Strain del ventrículo  | Cuantitativa discreta             | Milímetros             | No            | Medición automática de la distancia entre dos puntos  | Medición automática de la distancia entre dos   |

|  |                         |                |    |  |  |
|--|-------------------------|----------------|----|--|--|
| izquierdo:                                 |                         |                |    | de cada segmento del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardiaco  | puntos de cada segmento del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardiaco   |
| Velocidad del tracto de salida ventricular | Cuantitativa discreta   | Metros/segundo | No | Velocidad de salida del flujo sistólico ventricular  | Velocidad de salida del flujo sistólico ventricular  |
| Anillo valvular aotico:                    | Cuantitativa discreta   | Milímetros     | No | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula aórtica   | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula aórtica   |
| Anillo valvular mitral:                    | Cuantitativa discreta   | Milímetros     | No | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula mitral  | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula mitral  |
| Anillo valvular pulmonar:                  | Cuantitativa discreta   | Milímetros     | No | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula pulmonar  | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula pulmonar  |
| Anillo valvular tricuspideo:               | Cuantitativa discreta   | Milímetros     | No | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula tricuspídea   | Estructura circunferencial que se forma en la base de la válvula tricuspídea   |
| Función sistólica:                         | Cuantitativa discreta   | Porcentaje     | No | Fuerza por unidad de área sectorial que se opone a la contracción ventricular durante el vaciamiento del corazón hacia los grandes vasos | Fuerza por unidad de área sectorial que se opone a la contracción ventricular durante el vaciamiento del corazón hacia los grandes vasos |
| Función diastólica:                        | Cuantitativa discreta   | Porcentaje     | No | Capacidad del corazón para recibir el retorno venoso sistémico   | Capacidad del corazón para recibir el retorno venoso sistémico   |
| Insuficiencia aórtica cuantitativa:        | Cuantitativa discreta   | MI             | No | Cantidad de sangre que refluye desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular                              | Cantidad de sangre que refluye desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular                              |
| Insuficiencia aórtica cualitativa:         | Cualitativa categórica  | No             | No | Reflujo de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular   | Reflujo de sangre desde la aorta hacia el ventrículo izquierdo durante la diástole ventricular   |
| Insuficiencia mitral cualitativa:          | Cualitativa numérica    | No             | No | Reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sistòle   | Reflujo de sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sistòle   |
| Insuficiencia mitral cuantitativa:         | Cuantitativa categórica | MI             | No | Cantidad de sangre que refluye desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sistòle                              | Cantidad de sangre que refluye desde el ventrículo izquierdo hacia la aurícula izquierda durante la sistòle                              |
| Insuficiencia                              | Cualitativa             | No             | No | Reflujo de sangre desde el   | Reflujo de sangre  |

|   |                        |                        |   |   |   |
|---|------------------------|------------------------|---|---|---|
| tricuspídea cualitativa                 | numérica               |                        |   | ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sistòle   | desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sistòle  |
| Insuficiencia tricuspídea cuantitativa  | Cuatitativa categórica | Ml                     | No  | Reflujo de sangre desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sistòle  | Reflujo de sangre desde el ventrículo derecho hacia la aurícula derecha durante la sistòle  |
| Engrosamiento de la válvula mitral:     | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Aumento de la válvula mitral expresado en milímetros  | Aumento de la válvula mitral expresado en milímetros  |
| Engrosamiento de la válvula aòrtica:    | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Aumento de la válvula aòrtica expresado en milímetros   | Aumento de la válvula aòrtica expresado en milímetros   |
| Engrosamiento de la válvula tricuspídea | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Aumento de la válvula tricúspide expresado en milímetros  | Aumento de la válvula tricúspide expresado en milímetros  |
| Estenosis mitral                        | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Estrechamiento de la abertura de la válvula mitral que obstruye el flujo de sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. | Estrechamiento de la abertura de la válvula mitral que obstruye el flujo de sangre desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo. |
| Estenosis aòrtica                       | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Estrechamiento de la abertura de la válvula aòrtica que obstruye el flujo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta.           | Estrechamiento de la abertura de la válvula aòrtica que obstruye el flujo de sangre desde el ventrículo izquierdo a la aorta.           |
| Prolapso de la válvula mitral           | Cuantitativa discreta  | Mm                     | No  | Desplazamiento posterior de las válvulas de la válvula mitral de 2 mm o más   | Desplazamiento posterior de las válvulas de la válvula mitral de 2 mm o más   |
| Hipertensión arterial (HAP) pulmonar    | Cuantitativa discreta  | Milimitros de mercurio | Leve (35-40 mmHg), moderada (40-60 mmHg), severa (más de 60 mmHg)<br>No | Presión sistòlica de la arteria pulmonar superior o igual a 35 mmHg   | Presión sistòlica de la arteria pulmonar superior o igual a 35 mmHg   |

|                              |                     |    |    |  |  |
|------------------------------|---------------------|----|----|--|--|
| Foramen oval permeable (FOP) | Cualitativa ordinal | Mm |    | Remanente de la circulación fetal que produce una comunicación interauricular. | Remanente de la circulación fetal que produce una comunicación interauricular. |
| Válvula aórtica bicúspide    | Cualitativa ordinal | No | No | Válvula aórtica que sólo tiene dos valvas.                                     | Válvula aórtica que sólo tiene dos valvas.                                     |

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

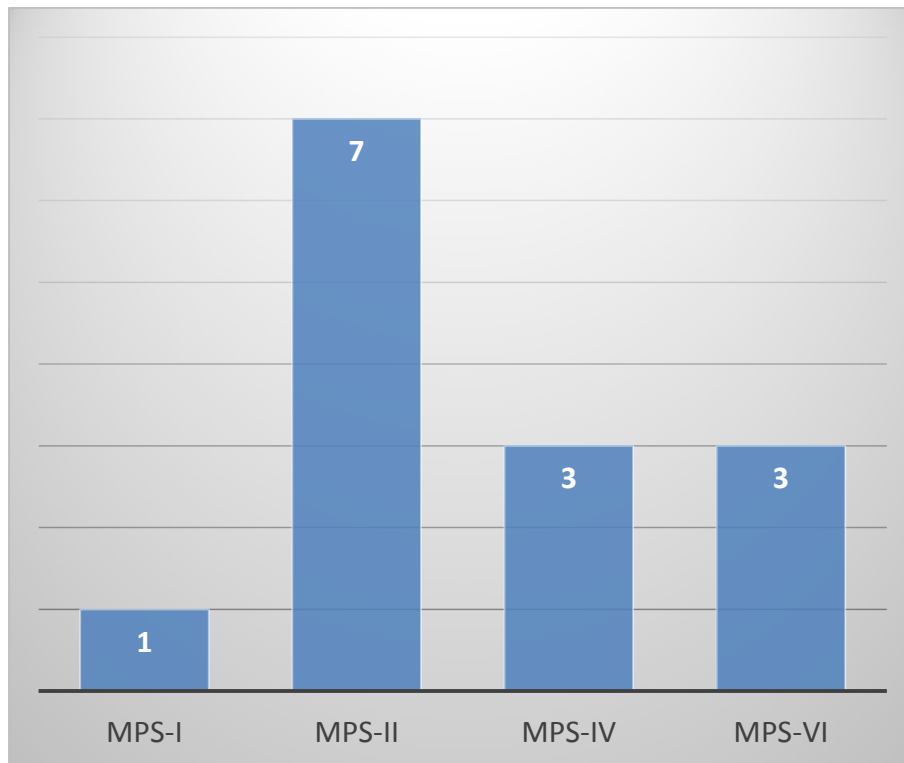
Se describirán las variables cualitativas con frecuencias simples y porcentajes. Para las variables cuantitativas con distribución normal se describirá la media con el intervalo de confianza y para las variables con distribución no normal se reportará la mediana con el rango intercuartílico.

## 8. RESULTADOS

Se realizó una evaluación ecocardiográfica a 14 pacientes con mucopolisacaridosis, 8 de sexo masculino y 6 de sexo femenino, edad promedio de 9.1 años, con un rango de los 5 a los 15 años.

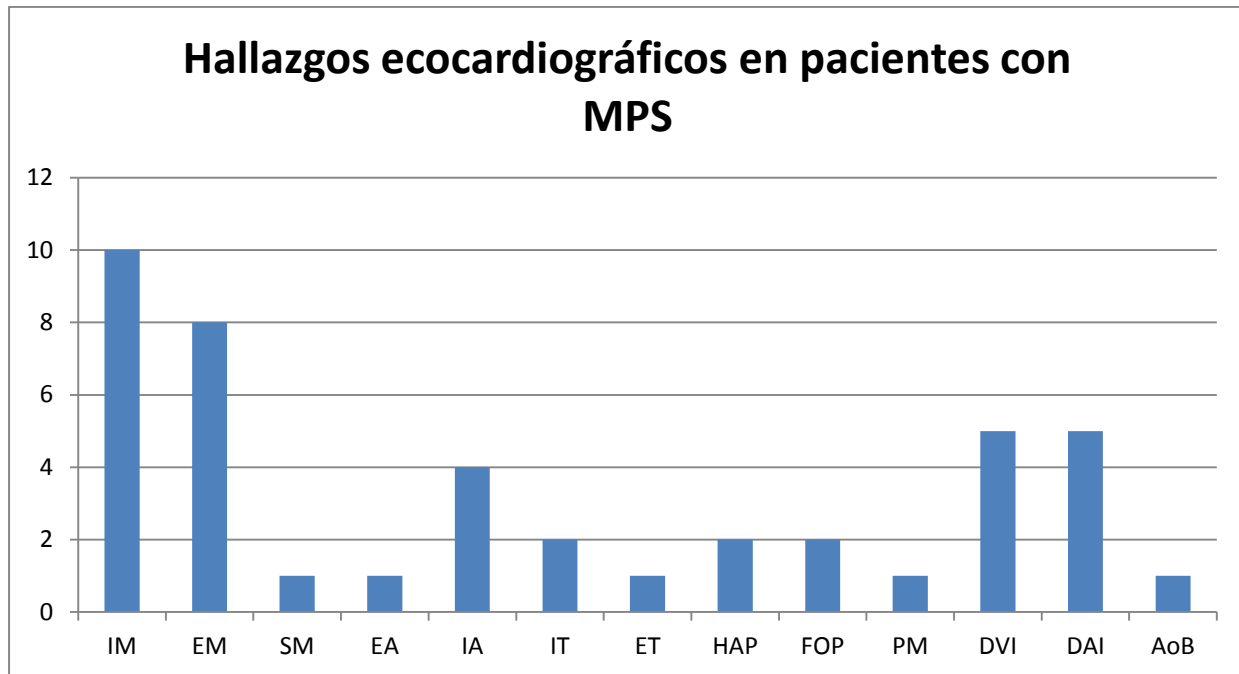
Del total de pacientes, hubo 1 con diagnóstico de MPS I (7.2%), 7 con MPS II (50%), 3 con MPS IV (21.4%) y 3 con MPS VI (21.4%) (Gráfico 1).

**Gráfico 1. Relación de pacientes con MPS.**



Se encontraron anomalías ecocardiográficas en 13 de los 14 pacientes (92.8%). Incluyeron: hipertensión arterial pulmonar (14.2%), prolapso mitral (7.1%), insuficiencia mitral (71.4%), engrosamiento de la válvula mitral (57.1%), estenosis mitral (7.1%), insuficiencia tricuspídea (14.2%), engrosamiento de la válvula tricuspídea (7.1%), insuficiencia aórtica (28.5%), estenosis aórtica (7.1%), dilatación del ventrículo izquierdo (35.7%), dilatación de la aurícula izquierda (35.7%), Foramen Oval Permeable (FOP) (14.2%) y válvula aórtica bicúspide (7.1%) (gráfico 2).

**Gráfico 2. Hallazgos ecocardiográficos en pacientes por MPS.**



EM; Engrosamiento mitral, IM; Insuficiencia mitral, SM; Estenosis mitral, PM; Prolapso mitral, EA; Engrosamiento aortico, IA; Insuficiencia aortica, HAP; Hipertensión arterial pulmonar, FOP; Foramen Oval permeable, IT; Insuficiencia tricuspídea, ET; Engrosamiento tricuspídeo, DVI; Dilatación ventrículo izquierdo, DAI; Dilatación aurícula izquierda, AoB; Válvula aórtica bivalva.

La insuficiencia mitral (71.4%), seguido del engrosamiento de la válvula mitral (57.1%) son los hallazgos ecocardiográficos más comunes entre esta cohorte de pacientes con MPS.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue normal en todos los pacientes.

Por grupo, predominó la enfermedad de Hunter, con un total de siete pacientes, con edades de los 5.1 a los 15.9 años (promedio de 9.7 años), en los que la lesión más común se localizó en la válvula mitral en el 71% de ellos (5 pacientes), variando entre engrosamiento (57% n=4) e insuficiencia (57% n=4). La válvula aortica resultó lesionada en dos pacientes, uno con insuficiencia y otro con insuficiencia y estenosis. Dos pacientes compartieron características de dilatación de cavidades izquierdas.

Unos de los pacientes que no contaba con daño en la válvula mitral, tuvo insuficiencia de válvula tricúspide e hipertensión arterial pulmonar.

Por frecuencia, se sigue con tres pacientes con enfermedad Morquio A. El rango de edad de 9.1 a 14.8 años (promedio de 11.8) cuyas características difirieron

completamente: un paciente con lesión valvular mitral y tricúspide (engrosamiento e insuficiencia en ambas), así como dilatación de cavidades izquierdas. Otro paciente con lesión mitral (prolapso e insuficiencia) con foramen oval permeable e hipertensión arterial pulmonar. El tercer paciente con Morquio, carecía de alteraciones cardíacas.

Para los tres pacientes con Maroteaux Lamy, con edades de 5.5 a 9.1 años (promedio 7.2 años). En todos se documentó la lesión mitral por insuficiencia y engrosamiento, uno de ellos con insuficiencia aortica y dos de ellos con dilatación de cavidades izquierdas.

Para la paciente con síndrome de Hurler (7.4 años), las lesiones encontradas a nivel mitral (insuficiencia y engrosamiento), así como insuficiencia aórtica con foramen oval permeable, completaron el cuadro (gráfico 3)

**Gráfico 3. Hallazgos ecocardiográficos por tipo de MPS y mutaciones reportadas.**

| #  | ENFERMEDAD | Mutación                        | IM | EM | SM | EA | IA | IT | ET | HAP | FOP | PM | DVI | DAI | AoB |
|----|------------|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| 1  | Hurler     | c.457A>T                        | x  | x  |    |    | x  |    |    |     | x   |    |     |     |     |
| 2  | Hunter     | c.514C>T                        | x  | x  |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
|    | Hunter     | c.479C>A                        |    |    |    |    |    | x  |    | x   |     |    |     |     |     |
| 4  | Hunter     | delección de los exones 5 a 9   |    |    |    | x  | x  |    |    |     |     |    | X   | x   |     |
| 5  | Hunter     | c.1506G>A                       | x  |    |    |    | x  |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 6  | Hunter     | c.476_478 del ATC               | x  | x  |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 7  | Hunter     | c.692C>T                        | x  | x  |    |    |    |    |    |     |     |    | x   | x   |     |
| 8  | Hunter     | c.263G>A                        |    |    | x  |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 9  | Morquio    | c.1156C>T                       | x  | x  |    |    |    | x  | x  |     |     |    | x   | x   |     |
| 10 | Morquio    | c.566+3A>C                      |    |    |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 11 | Morquio    | delección de los exones 2 al 13 | x  |    |    |    |    |    |    | x   | x   | x  |     |     |     |
| 12 | Maroteaux  | c.904_905inv                    | x  | x  |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
|    | Lamy       |                                 |    |    |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 13 | Maroteaux  | c.904_905inv                    | x  | x  |    |    |    |    |    |     |     |    | x   | x   |     |
|    | Lamy       |                                 |    |    |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |
| 14 | Maroteaux  | c.904_905inv                    | x  | x  |    |    | x  |    |    |     |     |    | x   | x   | x   |
|    | Lamy       |                                 |    |    |    |    |    |    |    |     |     |    |     |     |     |

EM; Engrosamiento mitral, IM; Insuficiencia mitral, SM; Estenosis mitral, PM; Prolapso mitral, EA; Engrosamiento aortica, IA; Insuficiencia aortica, HAP; Hipertensión arterial pulmonar, FOP; Foramen Oval permeable, IT; Insuficiencia tricuspídea, ET; Engrosamiento tricuspídeo, DVI; Dilatación ventrículo izquierdo, DAI; Dilatación aurícula izquierda, AoB; Válvula aórtica bivalva.



## 9. DISCUSIÓN

Se han descrito anomalías cardíacas en todos los tipos de MPS, y la naturaleza progresiva de esta enfermedad está documentada (4).

Las alteraciones ecocardiográficas se demostraron en el 92% de los pacientes estudiados en el presente trabajo (13 de los 14 pacientes).

En nuestro estudio el 92.8% de los pacientes presentaron alguna alteración ecocardiográfica, donde la alteración de la válvula mitral fue la lesión más prevalente (71.4%). El estudio realizado por Rigante y Cols. reporta a la valvulopatía aórtica como el hallazgo ecocardiográfico más prevalente (19). En una cohorte de 39 niños con MPS realizada por Selim y Cols. en Egipto se documentó la insuficiencia mitral como el hallazgo ecocardiográfico más frecuente (4).

El tipo más frecuente de MPS en nuestro estudio fue el tipo II (50%), donde la valvulopatía mitral prevaleció como la lesión más común. El estudio realizado por S.- M. Lin et al. en Taiwan, donde la MPS tipo II fue la más frecuente (43%), reportan a la deformidad de la válvula mitral como el hallazgo más común (92%) (32).

Uno de los pacientes con MPS IV no presentaba daño cardíaco, y dos presentaron insuficiencia mitral, lo cual contrasta con lo reportado por Kampmann y Cols. Donde evaluaron a 54 pacientes con MPS IV, y sólo el 3.7% presentó insuficiencia mitral (10).

En otro estudio realizado por Kampmann y Cols. se encontró a la dilatación del ventrículo izquierdo y la hipertrofia ventricular izquierda como el hallazgo más común en pacientes con MPS VI (33), contrastado con lo reportado en nuestra serie, donde la insuficiencia mitral y el engrosamiento valvular mitral son hallazgos encontrados en los 3 pacientes (100%) con MPS VI.

Los pacientes con el mismo subtipo de enfermedad no muestran un patrón homogéneo de afectación cardíaca.

La afectación cardíaca tampoco corresponde al tipo de mutación descrita, a menos que se trate de una mutación sin sentido. Lo que sugiere que además de la mutación, existen otros factores responsables del daño cardíaco en los pacientes con MPS, sin embargo, esta conclusión no es sólida debido a la poca cantidad de pacientes.

La TRE está disponible para las MPS tipo I, II, IV A y VI. Es de notar que a pesar de no contar con TRE, uno de los pacientes con Morquio no mostró daño cardíaco alguno al momento del estudio.

La TRE mejora la función sistólica y puede desacelerar el curso de la hipertrofia ventricular, pero la valvulopatía cardíaca persiste y progresa a pesar del tratamiento. Por lo que la evaluación ecocardiográfica es fundamental en el seguimiento de estos pacientes (4).

En nuestro país se encuentran descritas series de casos de pacientes con MPS, que describen las principales manifestaciones clínicas y por subgrupos, como los estudios de Colmenares et al. y Sánchez y Cols. respectivamente, pero ninguno describe detalladamente las alteraciones cardiovasculares mediante ecocardiografía (24,34).

Entre las limitaciones del presente estudio, se encuentran la pequeña cantidad de pacientes incluidos, así como no contar con un estudio ecocardiográfico al momento del diagnóstico. La naturaleza de un estudio transversal sólo documenta las lesiones al momento del estudio, pero se desconoce si éstas estaban presentes al momento del diagnóstico o inicio del tratamiento, o si las lesiones se han continuado a pesar del TRE.

Son necesarios estudios que puedan dividir por mutación, y correlacionar con el fenotipo de la enfermedad y el grado de afectación cardíaca.

## **10. CONCLUSIONES**

Las alteraciones cardíacas son casi universales entre los pacientes con MPS, posiblemente más en aquellos con diagnóstico tardío o sin TRE.

La afección cardiovascular se encontró más severa en los tipos I, II y VI.

La ecocardiografía es una herramienta fundamental para la evaluación cardiovascular de estos pacientes, ya que permite valorar las válvulas cardíacas, dimensiones de las cavidades y la función global, por lo que se sugiere su realización al momento del diagnóstico y rutinariamente de manera anual, incluso en pacientes asintomáticos.

Los hallazgos ecocardiográficos de nuestros pacientes son comparables con los reportados en la literatura internacional.

El seguimiento de los pacientes actuales, así como nuevas valoraciones ecocardiográficas, son necesarios para poder determinar si el tratamiento enzimático específico, así como otras intervenciones tempranas influye en la detención, desarrollo o progresión de la cardiopatía en el paciente con MPS.

## **11. ASPECTOS ÉTICOS**

La presente investigación se ajusta a las normas éticas institucionales, a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos y en materia de investigación en salud, así como a la declaración de Helsinki de 1975 con modificaciones el año 2016.

El presente estudio es parte del proyecto de investigación “Determinación ecocardiográfica de la afección cardíaca en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis en el HRAEB del 2017- 2019”, aprobado por el comité de Investigación y de Ética en investigación del HRAEB, registrado con el número CI/HRAEB/2018/047.

Se obtuvo el consentimiento informado de los tutores de los pacientes.

## **12. CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés.

# ANEXOS

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

CON FUNDAMENTO EN LA LEY GENERAL DE SALUD ARTICULO 77 BIS. REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS DE ATENCIÓN MÉDICA ARTÍCULOS 80, 81, 82, 83.

Nombre del (de la) paciente:

No. de expediente:

Fecha de nacimiento:

Edad:

Fecha y hora:

Acepto que la Dra. MARCELA GUERRERO LARA, me ha explicado a mi entera satisfacción, en forma clara y entendible mi padecimiento, informándome que mi **diagnóstico presuncional** es: MUCOPOLISACARIDOSIS.

Y que para mi evaluación integral se requiere de la realización del siguiente procedimiento: ECOCARDIOGRAGÍA TRANSTORÁCICA.

Entiendo que el **procedimiento** señalado **consiste en**: Bajo posición en decúbito dorsal se procederá colocar el transductor sobre el tórax del paciente, para evaluar mediante ecocardiografía, en sus distintas modalidades, la función y anatomía cardiovascular del paciente.

Manifiesto que se me ha explicado claramente en qué consiste el procedimiento, es por ello que otorgo de manera voluntaria mi más amplio consentimiento para que se me realice el mismo, sabiendo que los **beneficios del procedimiento propuesto son**: La evaluación funcional y anatómica cardiovascular del paciente, la cual se realiza de forma rutinaria en la evaluación cardiovascular del (de la) paciente, por lo que no tiene costo adicional alguno, además que contribuye a la valoración integral, que aportará información al clínico, que podría considerar implicaciones terapéuticas, en caso de ser necesario.

Así mismo, estoy enterado (a) y bajo la comprensión de que el procedimiento no implica ningún riesgo para la salud de mi paciente.

Estoy enterado que los resultados derivados de la evaluación ecocardiográfica de mi paciente será utilizada en el proyecto de investigación titulado "**Determinación ecocardiográfica de la afección cardíaca en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis en el HRAEB del 2017-2019**", con la finalidad de aportar y contribuir a la comprensión de la afección cardíaca en esta enfermedad.

Comprendo que el uso de la información utilizada en el proyecto de investigación se regirá siguiendo los principios éticos descritos en la Declaración de Helsinki.

Enterado (a) de todo lo anterior y una vez que me han aclarado a mi entera satisfacción todas mis dudas respecto al procedimiento propuesto, otorgo el presente consentimiento.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL (DE LA) PACIENTE

NOMBRE, FIRMA, CÉDULA PROFESIONAL, CORREO ELECTRÓNICO Y NÚMERO TELEFÓNICO DEL MÉDICO TRATANTE.

"Si no pudiera firmar el paciente por su condición física, condición neurológica ó por su minoría de edad: FAMILIAR, TUTOR O REPRESENTANTE LEGAL con fundamento en los artículos 80, 81, 82 y 83 del reglamento de la Ley General de salud".

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA

TESTIGO 1 NOMBRE COMPLETO Y FIRMA

TESTIGO 2 NOMBRE COMPLETO Y FIRMA

### 13. REFERENCIAS

1. Kliegman RM, Stanton BF, St. Gene III JW. Nelson Tratado de Pediatría. 20th ed. España: Elsevier; 2015.
2. Feillet F, Wiedeman A, Jeannesson E. et al, Mucopolisacaridosis. EMC Pediatría, 2006; 41: 1-12
3. Bukhari M, Mucopolysaccharidosis. Heritable disease and tumors of bone and connective tissue. 3<sup>rd</sup> ed. St. Louis (MO): Elsevier; 2018. p. 1711- 1714.
4. Selim L, Abdelhamid N, Salama E. Cardiovascular abnormalities in egyptian children with mucopolysaccharidoses. J Clin Diagn Res. 2016; 10(11): 5-8
5. Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, et al. Retrospective analysis of the clinical manifestations and survival in Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: Emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. Am J Med Genet Part A 158A:90-96.
6. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet 1999; 105(1-2):151.
7. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. Mol Genet Metab 2013; 110(1-2):42.
8. Malm G, Månsson JE. Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo disease) in Sweden: clinical presentation of 22 children diagnosed during a 30-year period. Acta Paediatr 2010; 99(8):1253.
9. Shapiro EG, Nestrail I, Delaney KA, et al. A Prospective Natural History Study of Mucopolysaccharidosis Type IIIA. J Pediatr 2016; 170:278-285.

10. Kampmann C, Abu-Tair T, Gökce S, et al. Heart and Cardiovascular Involvement in Patients with Mucopolysaccharidosis Type IVA (Morquio-A Syndrome). *Plos one* 2016 Sept,(9) 11.
11. Fidzianska E, Abramowicz T, Czartoryska B, et al. Assignment of the gene for human arylsulfatase B, ARSB, to chromosome region 5p11----5qter. *Cytogenet Cell Genet* 1984; 38(2):150.
12. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. *Hum Mutat* 2001; 18(4):282.
13. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120(2):405-418.
14. Spranger JW, Koch F, McKusick VA, et al. Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy's disease). *Helv Paediatr Acta* 1970; 25(4):337.
15. Tan CT, Schaff HV, Miller FA Jr, et al. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation* 1992; 85(1):188.
16. Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, et al. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr* 1992; (120) 269.
17. Gniadek TJ, Singer N, Barker NJ, et al. Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII. *Elsevier* 2015 Sept; 24(5); 322-6.
18. Natowicz MR, Short MP, Wang Y, et al. Clinical and biochemical manifestations of hyaluronidase deficiency. *N Engl J Med* 1996; (335) 1029.
19. Rigante D, Segni G. Cardiac structural involvement in mucopolysaccharidoses. *Cardiology*. 2002; (98) 18–20.

20. Suárez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev. Chil. Pediatr.* 2016;87 (4): 295-304
21. Dietz HC. New therapeutic approaches to mendelian disorders. *N Engl J Med* 2010; 363:852.
22. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* 2011; (34)1183–97.
23. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med* 2001; 344:182.
24. Sanchez LM, Cruz EA, Domínguez LA. Mucopolisacaridosis I vigilancia y manejo de tres casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (2): 197-201.
25. FDA approves first treatment for Hunter syndrome (Internet). New Hampshire, Food and Drug Administration, July 24, 2006. Available from: [www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01418.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01418.html) (Accessed on August 01, 2006)
26. Muenzer J, Martins AM. Hunter syndrome: to treat or not to treat. *Acta Paediatr* 2008; 97:55.
27. Jones SA, Breen C, Heap F, et al. A phase 1/2 study of intrathecal heparan-N-sulfatase in patients with mucopolysaccharidosis IIIA. *Mol Genet Metab* 2016; 118:198.
28. FDA Approves Vimizim to Treat Rare Congenital Enzyme Disorder (internet), New Hampshire, Food and Drug Administration, 2017 Nov 15, available from: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm386008.htm>.



29. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda) (Accessed on September 26, 2006).
30. Krivit W, Sung JH, Shapiro EG, Lockman LA. Microglia: the effector cell for reconstitution of the central nervous system following bone marrow transplantation for lysosomal and peroxisomal storage diseases. *Cell Transplant* 1995; (4) 385.
31. Prasad VK, Kurtzberg J. Transplant outcomes in mucopolysaccharidoses. *Semin Hematol* 2010; 47:59.
32. Lin SM, Lin HY, Chaung CK, et al. Cardiovascular abnormalities in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis. *Mol Genet Metab* 2014; (111) 493-498.
33. Kampmann C, Lampe C, Whybra- Trumpler C, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of the enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis* 2014; (37) 269-276.
34. Colmenares DR, Colín C, González A, et al. Diagnosis of mucopolysaccharidosis based on history and clinical features: Evidence from the bajo region of Mexico. *Cureus*. 2018 Nov; 10(11): e3617.