



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL  
GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.**

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**R- 2020-3502-122**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN  
SALUD**

**CRECIMIENTO EN PACIENTES CON  
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA DE  
REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL  
GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL  
C.M.N.R.**

**TESISTA:**

**DRA. ESMERALDA RUBI QUIJANO HERNÁNDEZ.  
RESIDENTE DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRÍA MÉDICA.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO 2021.**





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.

## **IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES**

### **Asesor de tesis:**

Dra. María Eugenia Vega Ramírez.

Medico No Familiar Adscrito al Servicio de Medicina interna pediátrica.

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” UMAE CMN La Raza.

Matrícula: 8297029.

E-mail: maaruu\_29\_13@yahoo.com.mx

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990.

Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 57245900 Extensión: 23489, 23490.

### **Tesista:**

Dra. Esmeralda Rubi Quijano Hernández.

Médico Residente Tercer año Pediatría Medica

Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” UMAE CMN La Raza

Matrícula: 97362101.

E-mail: esme\_rubina@hotmail.com

Dirección: Avenida Vallejo y Jacarandas S/N Colonia La Raza CP 02990.

Delegación Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 557245900 Extensión: 23489, 23490

## **DEDICATORIAS.**

### **A mi hija Sofía.**

A esa personita que nació junto con este gran sueño y empezó a acompañarme en los momentos más áridos y felices de mi vida, gracias por crecer conmigo en este sueño que con grandes esfuerzos lo logramos juntas y crecimos con él, gracias por que con solo ver tu sonrisa sé que todo el esfuerzo valió la pena y nunca me arrepentiré de darme la grandeza de ser madre justo en este momento. Gracias Sofy, mamá te ama.

### **A mis padres.**

Por su amor, comprensión y compañía durante todo este recorrido, por alentarme a seguir adelante en esos tropiezos y dudas que hubo en el camino, a ti mamá por la compañía en las noches de desvelo y en las lágrimas de frustración, por las palabras de aliento y motivarme a seguir adelante pasará lo que pasará, a ti papá por permitirme crecer profesionalmente con tu esfuerzo y apoyo, que, aunque a veces necesite tu compañía se intercambié por trabajo arduo para ayudarme a salir adelante. Gracias a ambos por sembrar semillas que hoy están dando sus frutos.

### **A mis hermanas.**

Gracias por su perseverancia, cariño y paciencia brindado por este difícil camino, en el que hubo muchos obstáculos pero que con su apoyo y enseñanzas pude salir adelante, espero seguir creciendo juntas y verlas crecer conmigo.

### **A mi compañero de vida.**

A ti Edwin por llegar a mi vida en el momento y lugar adecuado, por permitirme conocerte, saber quién eres realmente y poder darme la confianza de creer en el amor eterno y en la palabra familia, espero que juntos crezcamos profesional, laboral y emocionalmente, gracias por el mejor regalo, ser madre y darme el apoyo en los momentos de quiebre y la confianza de creer en mí. Se que pese a todas las dificultades que tuvimos desde nuestro inicio, todo eso nos ayudara para permanecer más unidos te amo y muchas gracias.

### **A mis abuelos y maestros.**

Gracias abuelitos por el ejemplo y la compañía que me brindaron mientras estuvieron conmigo, gracias, profesores y maestros en este camino por cada una de sus enseñanzas y confianza brindada.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL “DR.  
GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CRECIMIENTO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA  
DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO  
GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N.R.**

**R- 2020-3502-122**

---

Dra. Teresa Ramos Cervantes  
Directora de Educación e Investigación en Salud.  
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio  
González Garza” CMN La Raza

---

Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez.  
Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Pediatría Médica UMAE Hospital General “Dr.  
Gaudencio González Garza” CMN La Raza

---

Dra. María Eugenia Vega Ramírez  
Asesor de tesis.

---

Dra. Esmeralda Rubí Quijano Hernández.  
Tesisista Residente Tercer año del Curso de  
Especialización en Pediatría Médica.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.  
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Lunes, 30 de noviembre de 2020**

**M.E. MARIA EUGENIA VEGA RAMIREZ**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CRECIMIENTO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL C.M.N.R.** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3502-122

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Guillermo Cáreaga Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **ABREVIATURAS.**

**GAG:** Glucosaminoglicanos.

**MPS:** Mucopolisacaridosis.

**SNC:** Sistema Nervioso Central.

**TCH:** Trasplante de células madre hematopoyéticas.

**UMAE:** Unidad Médica Alta Especialidad.

**TRE:** Terapia de reemplazo enzimático.

**IDUA:**  $\alpha$ -L-iduronidasa.

**MPS IH/S:** Síndrome de Hurler-Scheie.

**MPS IH:** Síndrome de Hurler.

**MPS IS:** Síndrome de Scheie.

**DE:** Displasias esqueléticas.

**DS:** Dermatán sulfato.

**HS:** Heparán sulfato.

**GCG:** Gaudencio González Garza.

**CMNR:** Centro Médico Nacional La Raza.

**IMSS:** Instituto Mexicano del Seguro Social.

## ÍNDICE

<b>APARTADO</b>		<b>PÁGINA</b>
Resumen		8
Marco Teórico		10
Justificación		21
Planteamiento del problema		22
Objetivo(s)		23
Material y métodos		23
	Diseño	23
	Lugar donde se desarrollará	23
	Universo de trabajo	23
	Periodo del estudio	23
	Criterios de selección	24
	Variables	25
	Metodología	27
	Análisis estadístico	27
Recursos, financiamiento y factibilidad Aspectos éticos		28
Consideraciones éticas		29
Resultados		30
Discusión		44
Conclusión.		46
Bibliografía		47
Cronograma de actividades		50
Anexos		51
	Consentimiento informado	51
	Hoja de recolección de datos.	52

## **RESUMEN**

### **CRECIMIENTO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N.R.**

Autores: Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vega Ramírez.

Tesista: Dra. Esmeralda Rubi Quijano Hernández.

Las mucopolisacaridososis (MPS) son enfermedades lisosomales causadas por un déficit de enzimas de degradación de glucosaminoglicanos. (GAG) Existen siete tipos, asociados a 11 deficiencias enzimáticas. La acumulación de glucosaminoglucanos da manifestaciones multisistémicas. El tratamiento etiológico es el trasplante de médula y terapia de reemplazo enzimático. (TRE)

La mucopolisacaridososis tipo I es una enfermedad multisistémica de almacenamiento lisosomal causada por deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa (IDUA). Se asocia a retardo del desarrollo pondoestatural, talla baja armónica y disarmónica. El diagnóstico temprano y oportuno, previene o minimiza las discapacidades.

La terapia de reemplazo semanal con IDUA recombinante es, el tratamiento para fenotipos más atenuados y demostró mejorar síntomas respiratorios, cardíacos manifestaciones esqueléticas y articulares, reduce hepatoesplenomegalia y mejora la calidad de vida. Su inicio conduce a estabilización de la enfermedad o tasa más lenta de progresión. Por lo que el inicio muy temprano de la terapia conduce a mejores resultados a largo plazo y el impacto potencial que tendría la detección neonatal y el inicio temprano del tratamiento.

**OBJETIVOS:** Conocer el crecimiento en pacientes con MPS tipo I en TRE en la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza. (C.M.N.R.)

**MATERIAL Y MÉTODO:** El presente trabajo se realizó en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del C.M.N.R, fue un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se

incluyeron pacientes pediátricos de edades comprendidas de 1 mes a 16 años, de ambos sexos con diagnóstico de mucopolisacáridos tipo I que recibieron terapia de reemplazo enzimático del periodo comprendido de enero de 2009 a enero de 2019. La recolección de datos se captó en hojas elaboradas exprofeso. Se aprobó por el comité local de ética e investigación en salud.

**RESULTADOS:** Se encontraron 7 pacientes de los cuales se excluyeron 2 pacientes por haber iniciado TRE en el año 2006. Solo 5 cumplieron los criterios de inclusión, el 40% (2) eran del género femenino y 60% (3) correspondían al género masculino. En cuanto a la edad de diagnóstico de MPS Tipo I, se encontraron edades comprendidas entre los 0.9 años a los 6 años, con una media de 2.4 años. El inicio de TRE se encontró que fue de 0.5 a 2 años con una media de 1 año, el suministro de esta terapia fue de 9 meses a 11 años con una media de 6 años, la talla tuvo un incremento de 14 cm a 39 cm con una media de 25.4 cm, el mayor incremento de talla fue en la etapa preescolar 19 cm, escolar (12,14,15 cm) con una media de 13.6 cm y adolescencia 8 cm.

**CONCLUSIONES:** El crecimiento de talla en los pacientes con MPS tipo I que recibieron TRE en la UMAE del HGGGCM la Raza se encontró en un rango de 14 a 39 cm en un tiempo de 6 a 11 años, el género más frecuente fue en el sexo femenino con 39 cm en 11 años de tratamiento con TRE. En la etapa preescolar hubo un incremento de 19 cm, en la etapa escolar de 12 a 15 cm y en la adolescencia de 8 cm. Ante el diagnóstico de MPS tipo I se debe de enviar al centro de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal para valorar el inicio de TRE y así mejorar su talla final.

## **CRECIMIENTO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N.R.**

Las MPS pertenecen a un grupo heterogéneo de enfermedades que se generan por deficiencias enzimáticas, caracterizadas por la acumulación lisosomal de sustancias intermedias del metabolismo de los mucopolisacáridos o GAG, que son macromoléculas que proporcionan soporte estructural a la matriz extracelular y son parte importante de los procesos de regulación y comunicación celular. <sup>(1, 2, 3)</sup>

El primer autor que identificó esta condición fue John Thomson en Edimburgo en 1983; sin embargo, los primeros casos publicados de MPS fueron en 1917 por Charles Hunter y en 1919 Gertrud Hurler. <sup>(2)</sup>

Principalmente se aprecian en la infancia, pero varias formas atenuadas se diagnostican en adultos. <sup>(2)</sup> Las manifestaciones clínicas dependerán del defecto enzimático y la expresión diferencial en órganos y sistemas. <sup>(3,4)</sup>

### **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I**

La MPS I es causada por el déficit de la enzima IDUA, lo que provoca un acúmulo de heparán sulfato (HS) y dermatán sulfato. (DS) <sup>(3,4,5)</sup>

Es una enfermedad autosómica recesiva, y el gen responsable está localizado en el locus 4p16.3. <sup>(3,4,5)</sup> Las mutaciones más frecuentemente encontradas en estos pacientes son W402X y Q70X, que provocan un déficit total de actividad enzimática. <sup>(5)</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA.**

La MPS I tiene una incidencia estimada de 1/100,000 nacidos vivos con un espectro de fenotipos que van desde una enfermedad grave (síndrome de Hurler) a una enfermedad atenuada (síndrome de Hurler-Scheie y Scheie). <sup>(5, 6)</sup>

### **ESPECTRO DE FENOTIPOS.**

Hasta la fecha, se han informado más de 200 mutaciones diferentes en el gen IDUA, y esta heterogeneidad genética explica parcialmente la variabilidad fenotípica de

MCP I. <sup>(7,8)</sup> Para la mayoría de las mutaciones no se conoce una clara correlación genotipo-fenotipo. <sup>(7,8)</sup> Sin embargo, se ha encontrado que algunas mutaciones predicen confiablemente un fenotipo de enfermedad grave. <sup>(8, 9)</sup>

Dependiendo del grado de déficit de actividad enzimática, podemos encontrar distintas manifestaciones clínicas, clasificándose según su gravedad en:

<b>MPS IH o síndrome de Hurler,</b>	Caracterizado por síntomas severos tempranos que generan el deceso en la primera década de vida. <sup>(9, 10)</sup>
<b>MPS IH/S o síndrome de Hurler-Scheie,</b>	Presenta menores complicaciones que el fenotipo MPS IH y las personas son más longevas, falleciendo entre la segunda o tercera década de vida. <sup>(9, 10)</sup>
<b>MPS IS o síndrome de Scheie</b>	Antes MPS tipo V, luego se descubrió que el defecto enzimático era el mismo que Hurler, se presenta con síntomas atenuados y buen pronóstico de vida, viviendo alrededor de los 30 a 40 años. <sup>(9, 10)</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

Existe afectación multiorgánica, las principales características son:

- **Aspecto general.**

Rasgos faciales toscos: nariz aplastada, labios engrosados, macroglosia, alteración en la forma de los dientes, orejas de implantación baja, con lóbulos prominentes, macrocefalia con frente prominente, hipertriosis de la cara y del cuerpo, pelo estropajoso, engrosamiento de la piel, cuello corto y talla baja. <sup>(11, 12)</sup>

- **Sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.**

Retraso mental, hidrocefalia comunicante, compresión de la médula espinal y síndrome del túnel carpiano o mano en garra. <sup>(12,14)</sup>

- **Manifestaciones oftalmológicas:**

Opacidad corneal, disminución de agudeza visual, ceguera, glaucoma y fotosensibilidad. <sup>(12,13)</sup>

- **Manifestaciones otorrinolaringológicas:**

Rinorrea, otitis media e infecciones respiratorias recurrentes, pérdida de audición, respiración ruidosa, obstrucción de las vías aéreas superiores y apnea o hipopnea durante el sueño. <sup>(12)</sup>

- **Manifestaciones del aparato respiratorio:**

Síndrome restrictivo y obstructivo, disnea, infecciones de vías respiratorias recurrentes, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. <sup>(12)</sup>

- **Manifestaciones del aparato cardiovascular:**

Displasia valvular/insuficiencia aórtica y mitral, obstrucción de las arterias coronarias, arritmias, hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca. <sup>(1,4, 12)</sup>

- **Manifestaciones del aparato digestivo:**

Hepatoesplenomegalia, hernia umbilical e inguinal recurrentes. Diarrea o estreñimiento. <sup>(1,2, 4, 12)</sup>

- **Manifestaciones osteoarticulares:**

Rigidez articular, contracturas articulares, disostosis múltiple, displasia de cadera, genu valgo, cifosis lumbar y limitación de la movilidad. <sup>(11,12,14)</sup>

Respecto al neurodesarrollo, la MPS IH es la única que produce trastorno cognitivo, en las otras 2 variantes existe un desarrollo cognitivo cercano a lo normal. <sup>(9,10,12)</sup>

Los casos severos son diagnosticados con relativa facilidad por el fenotipo tan llamativo, sin embargo, las formas atenuadas que generan Scheie son más difíciles de identificar, ya que pueden presentarse solo como enfermedad articular que en ocasiones se confunde con enfermedades reumatológicas de la infancia. <sup>(9,10, 12)</sup>

## **COMPLICACIONES**

El aumento de depósito de DS y HS en órganos favorece la aparición paulatina de complicaciones, entre ellas opacidad corneal con posterior pérdida de la visión, enfermedad pulmonar restrictiva, rinitis crónica recurrente acompañada de secreción nasal persistente e infecciones frecuentes del oído, hipoacusia conductiva y neurosensorial e hipertensión endocraneal. <sup>(11, 12)</sup> Cardiopatías como el engrosamiento de la válvula cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca y

arritmias. <sup>(11,12)</sup> La muerte ocurre por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas. <sup>(11,12)</sup>

## **DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de estas enfermedades se inicia con una historia clínica completa, especificando en antecedentes, si existen otros miembros en la familia con las mismas características clínicas, y si existe consanguinidad parental, por tener mecanismos de herencia autosómico recesivo. <sup>(3, 12)</sup> 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 y cuál se excreta en la orina teniendo la precaución de que a mayor edad disminuye la excreción, y esto no significa que el paciente no tenga la enfermedad. <sup>(3, 12)</sup> Una vez determinado el tipo GAG en orina se orienta al tipo de ensayo enzimático que se realizará. <sup>(3,4, 12)</sup>

Se debe realizar estudio molecular, siempre y cuando esté disponible, para poder establecer el tipo de mutación que presenta, ya que existe correlación genotipo fenotipo en varios casos, y para poder realizar una asesoría genética adecuada buscando portadores en la familia, de tal manera que se pueda prevenir nuevos casos. <sup>(4, 12, 14)</sup>

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento incluye:

1.- Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCH).

El TCH se recomienda para pacientes con enfermedad grave antes de los 2 años para proteger el sistema nervioso y prolongar la supervivencia. Para MPS I ha dado buen resultado de forma temprana; sin embargo, no todos los casos se logran captar tempranamente. <sup>(3, 12)</sup>

2.- Terapia de reemplazo enzimático.

La Laronidasa (Aldurazyme®, producida por la Corporación Genzyme) es una alfa-L-iduronidasa recombinante específica que recibió la aprobación de la FDA como tratamiento a largo plazo para la MPS I en 2003. Es una variante polimórfica de la enzima humana. Alfa-L-iduronidasa, con un peso molecular de 83 kD. <sup>(3,12)</sup>

La dosis recomendada es de 0,58 mg/kg administrada semanalmente como una infusión intravenosa. <sup>(3,12)</sup>

## **PRONÓSTICO.**

Las MPS son un amplio grupo de patologías infrecuentes, pero con impacto muy alto para el paciente, la familia y la sociedad. <sup>(13,14)</sup> Por esta razón es importante reconocer sus características para poder establecer un diagnóstico oportuno y ofrecer un tratamiento adecuado, teniendo en cuenta adicionalmente que existen para cuatro de estas enfermedades TRE y su inicio temprano sumado al manejo transdisciplinario mejora la calidad de vida y el pronóstico. <sup>(13,14)</sup>

En un estudio de la historia diagnóstica de pacientes con MPS I, aproximadamente el 20% de una población de 60 pacientes con MPS I atenuada tuvo retrasos de 5 años o más en el diagnóstico, y consultó entre 4 y 5 especialistas antes de recibir un diagnóstico de MPS I. <sup>(13,14)</sup>

## **MUCOPOLISACARIDOSIS COMO CAUSA DE RETRASO EN EL CRECIMIENTO.**

El retraso de crecimiento se define por una estatura inferior a  $-2$  desviaciones estándar en relación con la media de las curvas de referencia y/o enlentecimiento de la velocidad de crecimiento con un cambio de percentil (independientemente del percentil inicial) y/o diferencia superior a 1,5 desviaciones estándar entre la estatura y la estatura objetivo-genética. <sup>(15, 16)</sup>

El crecimiento se divide en tres fases.

### **Crecimiento del recién nacido y del niño pequeño**

La velocidad de crecimiento es elevada, pero disminuye progresivamente. Los factores nutricionales son de gran importancia en la regulación del crecimiento a esta edad. Los factores genéticos tienen una influencia fundamental. <sup>(15, 16)</sup>

En la práctica, en este período de la vida, cualquier enfermedad crónica o aguda puede modificar los aportes calóricos y alterar el crecimiento. Así mismo, el médico debe permanecer alerta durante el período de diversificación alimentaria, donde posibles intolerancias pueden alterar la curva de crecimiento. <sup>(15, 16)</sup>

### **Fase prepuberal**

- Fase de velocidad de crecimiento regular. <sup>(15, 16)</sup>
- Enlentecimiento de la velocidad de crecimiento en la prepuberal. <sup>(15)</sup>
- Influencia predominante de los factores de crecimiento endocrinológicos. <sup>(16)</sup>

Durante este período, ante una desviación importante de la curva de crecimiento o un enlentecimiento intenso de la velocidad de crecimiento, se sospecha una patología hormonal que puede estar relacionada con un tumor de la región hipotálamo-hipofisaria. <sup>(15,16)</sup> En estos casos, se debe realizar rápidamente una resonancia magnética cerebral en ausencia de otra causa. <sup>(16)</sup>

### Fase puberal

- Final del crecimiento: aproximadamente a los 3 años del pico máximo de crecimiento. <sup>(17,18)</sup>
- La velocidad de crecimiento es de 1 cm/año. Progresa lentamente a nivel del tronco durante 3 años más. <sup>(17)</sup>

### VELOCIDAD DE CRECIMIENTO.

Edad	Incremento ponderal	Incremento talla
0-4 meses	750 gramos	3 cm
4-8 meses	500 gramos	2 cm
8 a 12 meses	250 gramos	1 cm
A partir del año	150 a 200g	1 cm
Preescolar 2-3 años	2-2.5 kg/año	8-9 cm/año
3- 6 años.	2 kg/año	6-7 cm/año.
Escolar 6- 10 años.	3- 3.5 kg/ año	5-7 cm/año.
Pubertad. Hombres. 13- 16 años. Mujeres 11- 16 años	7- 30 kg.	Hombres 7 – 9 cm/ año Mujeres 6-8 cm/ año
Adolescencia.		Hombres 2-3 cm/ año

17- 22 años.		Mujeres 2-4 cm/ año.
--------------	--	----------------------

Tabla 1. Zárate A, Castro U, Tirado I. Actualización crecimiento y desarrollo normal del preescolar, una mirada desde la atención primaria. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2017, Vol 14, N° 2. 27-33. <sup>(16,17,18)</sup>

Las herramientas de valoración incluyen la valoración de la estatura, en función de la estatura de los padres, y el estudio de la curva de crecimiento de la cartilla sanitaria. <sup>(13, 14)</sup> La maduración ósea permite determinar la edad ósea. <sup>(17)</sup>

Los mucopolisacáridos se asocian dentro de la etiología a ausencia de retraso de maduración ósea: edad ósea igual a la edad cronológica y velocidad de crecimiento regular. <sup>(17)</sup>

El reconocimiento de la baja estatura y el fracaso del crecimiento como síntomas de MPS I entre los endocrinólogos pediatras puede llevar a un diagnóstico y tratamiento tempranos. <sup>(15,16,17)</sup>

Los niños con baja estatura (altura inferior a 2 desviaciones estándar por debajo de la media, es decir, cerca del tercer percentil) y / o la falla de crecimiento (tasa de crecimiento por debajo de la velocidad de crecimiento apropiada para la edad) a menudo se refieren a endocrinólogos pediatras. <sup>(15,16)</sup>

La baja estatura y las secuelas esqueléticas conocidas como disostosis múltiple son características clave entre los pacientes con MPS I, pero la MPS puede ser poco reconocida en pacientes con baja estatura, particularmente en pacientes con enfermedad atenuada. <sup>(15,16)</sup>

Independientemente de la edad y el sexo, los niños con MPS tienen un crecimiento severo con valores percentiles para los parámetros longitudinales y transversales (p. Ej., Longitud del cuerpo, longitud del tronco, longitud de la extremidad inferior, anchura del hombro y anchura de la cadera) mucho más bajos que las normas del cuadro de referencia. <sup>(15)</sup>

En una evaluación retrospectiva de registros médicos ambulatorios de pacientes con baja estatura de etiología desconocida en un servicio de endocrinología

pediátrica, el examen de seguimiento de 23 pacientes reveló MPS no diagnosticada previamente en 3 pacientes. <sup>(15,16)</sup>

En otro estudio, 135 médicos con experiencia en pediatría y endocrinología de siete países (Estados Unidos, Canadá, Italia, Alemania, España, México y Brasil) participaron en una revisión ciega de casos para pacientes pediátricos o adolescentes con MPS I. Dependiendo del caso revisado, solo del 22% al 58% de los médicos tomaron medidas para un diagnóstico correcto de MPS I. <sup>(15,16)</sup>

Estructuralmente, las anomalías esqueléticas limitan el crecimiento longitudinal y la altura final, pero por sí solas no pueden explicar la baja estatura en pacientes con MPS I. <sup>(15)</sup> La disfunción de la hipófisis y la tiroides, la deficiencia de la hormona de crecimiento, la pubertad precoz y el fallo puberal se han notificado en pacientes con MPS I. Sin embargo, es importante tener en cuenta que, en ausencia de deficiencia de hormona de crecimiento, el tratamiento con hormona del crecimiento en pacientes con MPS no ha demostrado ser eficaz. <sup>(15,16)</sup>

La altura y velocidad de crecimiento se evaluó en cuatro estudios. Sin embargo, solo uno reportó análisis estadísticos. <sup>(16)</sup> Kakkis et al. reportaron un aumento medio en la talla de 6 cm (5%) en seis pacientes prepúberes; la velocidad media de crecimiento también aumentó. <sup>(16)</sup> Sifuentes et al. informaron una mayor ganancia de estatura en el grupo que comenzó a recibir TRE en la etapa prepuberal, con una ganancia media de 33 cm después de 6 años, lo que representa un crecimiento del 27% desde el inicio. <sup>(16)</sup>

## **TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.**

La TRE para MPS I fue aprobada por la Comunidad Económica Europea y por la FDA en el año 2003. <sup>(19)</sup>

La laronidasa (ALDURAZYME) Es una IDUA recombinante específica que recibió la aprobación de la FDA como tratamiento a largo plazo para la MPS I en 2003. Es una variante polimórfica de la enzima humana. IDUA, con un peso molecular de 83 kD. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de ovario de hámster. <sup>(19)</sup>

1. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**  
Aldurazyme, 100 U/ml concentrado para solución para perfusión: 1 ml contiene 100 U (aproximadamente 0,58 mg) de laronidasa. Cada vial de 5 ml contiene 500 U de laronidasa. <sup>(19,20)</sup>
2. **FORMA FARMACÉUTICA.**  
Solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a amarilla pálida. <sup>(19)</sup>
3. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS.**  
Indicado en la terapia de reemplazo enzimático a largo plazo en pacientes con un diagnóstico confirmado de MPS tipo I para tratar las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad ya que la enzima recombinante no cruza la barrera hematoencefálica. <sup>(19,20, 21)</sup>
4. **POSOLOGÍA.**  
La pauta posológica recomendada es 100 U/kg de peso corporal, administrado una vez a la semana. La dosis recomendada es de 0,58 mg/kg administrada semanalmente como una infusión intravenosa. <sup>(19,20, 21)</sup>
5. **FORMA DE ADMINISTRACIÓN**  
Se debe administrar mediante perfusión intravenosa. Si se tolera, la velocidad de perfusión inicial de 2 U/kg/h podrá aumentarse gradualmente cada 15 minutos, hasta un máximo de 43 U/kg/h. El volumen total de la administración se debe administrar en aproximadamente 3-4 horas. <sup>(19,20, 21)</sup>
6. **MECANISMO DE ACCIÓN.**  
El fundamento de la terapia es proporcionar una enzima exógena para la captación en los lisosomas y, de este modo, aumentar el catabolismo de los GAG y prevenir su acumulación en los tejidos, mediante la unión a receptores específicos de manosa-6-fosfato. La laronidasa reduce las medidas bioquímicas de MPS I (excreción urinaria de GAG) y la acumulación de GAG en los órganos, y mejora la capacidad funcional (por ejemplo, la función pulmonar, la distancia recorrida y la movilidad). <sup>(19,20, 21)</sup>
7. **FARMACODINAMIA.**

Se ha evaluado analizando las alteraciones en los niveles de GAG urinarios; que la laronidasa reduce significativamente estos niveles. Dentro de la farmacocinética el aclaramiento plasmático promedio varió de 1.7 a 2.7 ml/min/kg y la vida media varió de 1.5 a 3.6 horas. <sup>(19,20, 21)</sup>

#### 8. REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas comunes incluyeron erupción cutánea, hemorragia subaracnoidea, fiebre y broncoespasmo; los síntomas respondieron generalmente a los antihistamínicos, los antipiréticos y la reducción de la velocidad de infusión. <sup>(19,20, 21)</sup>

Muchos centros de trasplante utilizan TRE en combinación con el TCH para mejorar la condición somática de los pacientes antes del trasplante y en un intento de reducir la mortalidad relacionada con el trasplante. <sup>(22,23)</sup>

#### **LA EFICACIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.**

La terapia de reemplazo enzimático con laronidasa tiene como resultado aumentare la velocidad de crecimiento en pacientes pediátricos, especialmente en niños prepúberes con MPS I. En estudios con hermanos, se observaron mejores resultados musculoesqueléticos en el hermano menor que inició TRE en la infancia. <sup>(24,25)</sup> Los datos de seguimiento publicados a largo plazo muestran que, la TRE puede modificar sustancialmente la historia natural de la enfermedad. <sup>(25)</sup> Los estudios retrospectivos indican que el inicio temprano de la laronidasa puede estabilizar la enfermedad esquelética existente y prevenir o retrasar las manifestaciones clínicas si se inicia antes del inicio de los síntomas. <sup>(25,26)</sup>

Los pacientes con MPS I atenuada que tenían menos de 10 años al inicio del tratamiento se mantuvieron más cercanos a las normas de la misma edad para varios parámetros de la enfermedad, incluida la altura, en comparación con los pacientes que tenían  $\geq 10$  años al inicio del tratamiento. <sup>(26,27)</sup>

En un estudio de hermanos las observaciones comparativas después de 12 años de TRE en este par único de hermanos proporcionan evidencia convincente de diferencias sustanciales en el impacto de TRE en MPS I cuando se inicia la terapia antes de manifestaciones significativas de la enfermedad. <sup>(27)</sup>

La eficacia de la terapia de reemplazo se evaluó con la disminución de la excreción de GAG en orina al 76%; el tamaño medio del hígado al 1,84% del peso corporal. <sup>(25,26,27)</sup> El rango máximo de movimiento del hombro se mantuvo o aumentó aún más y alcanzó una media de 33.2 grados del lado derecho y 25.0 grados del lado izquierdo ganados en flexión y 34.0 grados del lado derecho y 27.3 grados del lado izquierdo ganados en extensión. <sup>(26,27)</sup> La apnea del sueño disminuyó en cuatro de cinco pacientes y mejoró el índice de tamaño de la vía aérea. <sup>(28,29)</sup> Las evaluaciones de enfermedad cardíaca no mostraron progresión a insuficiencia cardíaca o cor pulmonale, pero la enfermedad valvular significativa preexistente progresó en algunos pacientes. Se observó un crecimiento sustancial para los pacientes prepúberes, con una ganancia de 33 cm (27%) en altura y una ganancia de 31 kg de peso (105%). Tras el tratamiento con laronidasa, los signos se estabilizaron o mejoraron. <sup>(27,28)</sup>

En un estudio de serie de casos se informó hallazgos en tres hermanos tratados con laronidasa, donde el niño mayor que comenzó el tratamiento a los 6 años después de la aparición de signos y síntomas significativos todavía tenía características clínicas significativas de la enfermedad, mientras que los hermanos que iniciaron la terapia a edades más tempranas 2.5 años y 4 meses de edad tuvieron cursos de enfermedad más leves. <sup>(29,31)</sup>

En varios estudios se plantea la hipótesis de que la cantidad de enzima suministrada podría ser una de las causas de la degradación insuficiente de GAG. <sup>(29,31)</sup> Por lo tanto, la aparición de signos clínicos incluso después de la terapia temprana indicaría que se debe considerar un aumento de la dosis de TRE o una terapia adyuvante adicional. <sup>(27,28,29)</sup>

La adición de terapias adyuvantes dirigidas a estas vías o terapias dirigidas a la reducción del sustrato puede ser necesaria para proporcionar el mejor resultado para los pacientes. <sup>(29,30)</sup>

Los resultados del tratamiento dependen del fenotipo y la edad al inicio del tratamiento. El tratamiento temprano, antes de un daño irreversible, puede retrasar, estabilizar o prevenir la enfermedad. <sup>(29,30)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

Los mucopolisacáridos tipo I es una enfermedad de depósito lisosomal, que ocasiona daño sistémico (SNC, esquelético, cardiaco, respiratorio, auditivo y visual). El daño esquelético que presentan estos pacientes como la disostosis múltiple tiene como complicación disminución en el crecimiento estatural.

La TRE con laronidasa humana recombinante ha demostrado ser eficaz si se inicia antes de los 10 años.

Por lo que es importante el diagnóstico temprano de esta enfermedad e iniciar tratamiento, mejorando su talla final en la adolescencia resultando de gran utilidad para médicos pediatras de segundo y tercer nivel.

Conocer el impacto que tiene la TRE en la talla final, en cuanto a su inicio temprano, ayudara a enfatizar el envío de los pacientes con MPS tipo I oportunamente a los centros de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La MPS tipo I es una enfermedad multisistémica progresiva de almacenamiento lisosomal causada por la deficiencia de la enzima IDUA.

La MPS I produce una carga significativa de la enfermedad, discapacidad y muerte prematura por enfermedad respiratoria y cardíaca si no se trata, así como la neurodegeneración en el fenotipo grave.

Las opciones de tratamiento incluyen el reemplazo enzimático con laronidasa para pacientes con MPS I atenuada y TCH con o sin laronidasa, para pacientes con MPS I severa.

Los resultados del tratamiento dependen del fenotipo y la edad al inicio del tratamiento.

El tratamiento temprano, antes de un daño irreversible, puede retrasar, estabilizar o prevenir la enfermedad, y se asocia con resultados del paciente sustancialmente mejorados.

Desafortunadamente, puede haber retrasos considerables en el diagnóstico de MPS I, especialmente en pacientes con enfermedad leve.

Dado lo anterior es importante conocer la respuesta a la TRE en la evolución de la velocidad del crecimiento en pacientes pediátricos con MPS tipo I.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el crecimiento en pacientes pediátricos con mucopolisacáridos tipo I tratados desde enero de 2009 a enero de 2019, que son atendidos con terapia de reemplazo enzimático en la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza, del CMN “La Raza”?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Conocer el crecimiento en pacientes con MPS tipo I en terapia de reemplazo enzimático en la UMAE del hospital General GGG. CMR.

### OBJETIVO ESPECÍFICOS.

- Conocer el sexo que presenta más incremento de talla a partir de recibir TRE en pacientes con MPS I
- Conocer el crecimiento de talla de cada uno de los pacientes de MPS tipo I con respecto al tiempo que se le administró TRE.
- Determinar el aumento de talla en las diferentes etapas de la vida pediátrica en pacientes con MPS tipo I.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

**Lugar del estudio:** Servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, Unidad Médica de Alta Especialidad.

**Universo de trabajo:** Se incluyeron a los pacientes de edades comprendidas entre 1 mes de vida hasta 16 años de ambos sexos, con diagnóstico de mucopolisacáridos tipo I que recibieron TRE, derechohabientes del IMSS que recibían atención en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico la Raza en un periodo de enero del 2009 a enero del 2019.

**Periodo de estudio:** Periodo comprendido de enero de 2009 a enero de 2019.

**Forma de selección de los pacientes:** Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes captados por el servicio de medicina interna pediátrica, de acuerdo

con los registros que se llevan en el servicio de forma no aleatorizada de casos consecutiva por conveniencia.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

- A. Pacientes con edades de un mes hasta 16 años
- B. Pacientes del sexo masculino o femenino
- C. Pacientes con diagnóstico de mucopolisacáridos tipo I, que reciben terapia de reemplazo enzimático.

### **Criterios de no inclusión:**

Que no exista expediente clínico.

### **Criterios de exclusión:**

Expedientes incompletos

## VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE ANÁLISIS
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años desde el nacimiento registrada en el expediente	Cuantitativa Continua	Años
Sexo.	Diferencias y características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de los seres humanos que los definen como hombres o mujeres.	El señalado en número de seguridad social como F o M; siendo obtenido de la historia clínica	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
Peso	Es la masa del cuerpo medida en kilogramos. También llamada masa corporal.	El documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Kg
Talla	Es la medida de la estatura del cuerpo desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo. Designa la altura y se expresa en cm.	El documentado en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	cm
Perímetro Cefálico	Medición del perímetro de la cabeza que va desde encima de las cejas y de las orejas.	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	cm

Velocidad de crecimiento	Es definida como el incremento en el peso y la talla en un determinado periodo de tiempo con variaciones significativas según la edad y el sexo.	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Kg/año Cm/año
Ritmo de crecimiento.	Se refiere al patrón particular de crecimiento que tiene cada tejido u órgano a través del tiempo, el nivel de madurez de cada uno de ellos se alcanza en diferentes etapas de la vida	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Acelerado. Normal. Retardado.
Crecimiento	El crecimiento es el movimiento de la materia viva que se desplaza en el tiempo y en el espacio. El crecimiento es la capacidad de síntesis de un organismo y de cada una de sus células. El balance se puede manifestar por aumento, mantenimiento o disminución de la masa que conforma el organismo, y se le denomina "signo del	Registro en el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Velocidad de crecimiento Ritmo de crecimiento.

	crecimiento” y que puede expresarse como positivo, neutro o negativo.			
--	---	--	--	--

## **METODOLOGÍA.**

De las libretas de registro del servicio de medicina interna pediátrica se buscó a los pacientes para el estudio que cumplieron con los criterios de inclusión, antes señalados, posteriormente de los pacientes seleccionados se realizó la búsqueda del expediente clínico con el cual se obtuvieron los datos para llenar la hoja de captura de datos correspondiente a este estudio, se realizó análisis de estos y se llegó a los resultados pertinentes de esta investigación.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

No se requirió de cálculo de muestra poblacional por el tipo de estudio del que se trata. Los datos fueron recolectados en hoja con formato especial software hoja de cálculo Excel, procesador de datos Word, programa estadístico SPSS V.20. Los datos obtenidos se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión, de tipo media, moda, mediana y el rango de variación de cada una en las variables descritas.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos financieros:**

La presente investigación se realizó con los propios recursos económicos del servicio, no requiere de financiamiento ni apoyo de las instituciones.

### **Investigadores:**

Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vega Ramírez

Investigador Asociado: Dra. Esmeralda Rubi Quijano Hernández.

### **Capital humano:**

Médico No Familiar Adscrito al Servicio de Medicina interna pediátrica

Médico Residente Tercer año Pediatría Medica

### **Factibilidad:**

El protocolo es factible ya que los investigadores están disponibles, los recursos financieros también y se tiene acceso a la información del universo de trabajo.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la declaración de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio Japón, octubre 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial de Venecia, Italia, octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, septiembre 1989. 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de clasificación del párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM Washington 2002. Nota de clasificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004 y la 59ª Asamblea General de Seúl, Corea, octubre del 2008, así como con la Ley General de Salud de la República Mexicana.

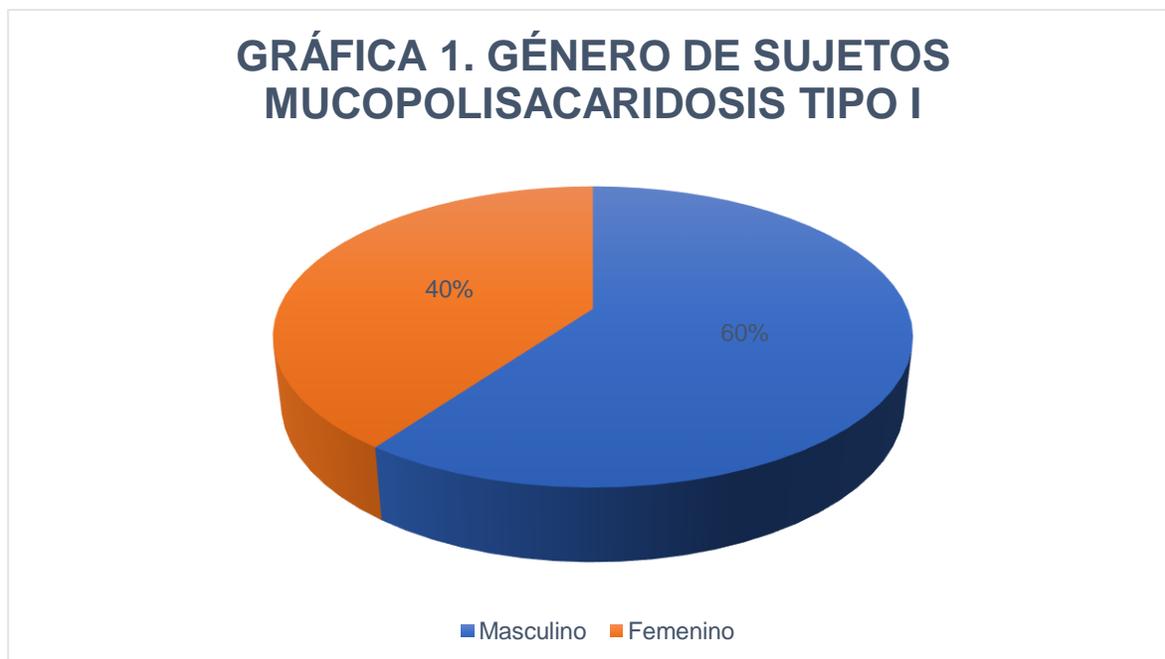
Esta investigación no transgrede el principio de respeto a las personas de beneficencia y justicia que rigen la investigación clínica, ya que se apegara a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud (Titulo quinto) y a las normas didácticas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

De acuerdo con el comité de ética este estudio se considera un estudio sin riesgo.

## RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que asistieron al servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE HGGGGCMNR, con el diagnóstico de mucopolisacáridos tipo I, que recibieron terapia de reemplazo enzimático (Laronidasa) en un periodo que comprendió de enero del 2009 a enero del 2019, se encontraron 7 pacientes de los cuales se excluyeron 2 pacientes por haber iniciado terapia de reemplazo enzimático en el año 2006. Solo 5 cumplieron los criterios de inclusión, el 40% (2) del género femenino y 60% (3) corresponden al género masculino. Ver (Tabla 1 y Gráfica 1)

TABLA 1. GENERO DE SUJETOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I		
Género	Porcentaje	Número de sujetos
Masculino	60%	3
Femenino	40%	2

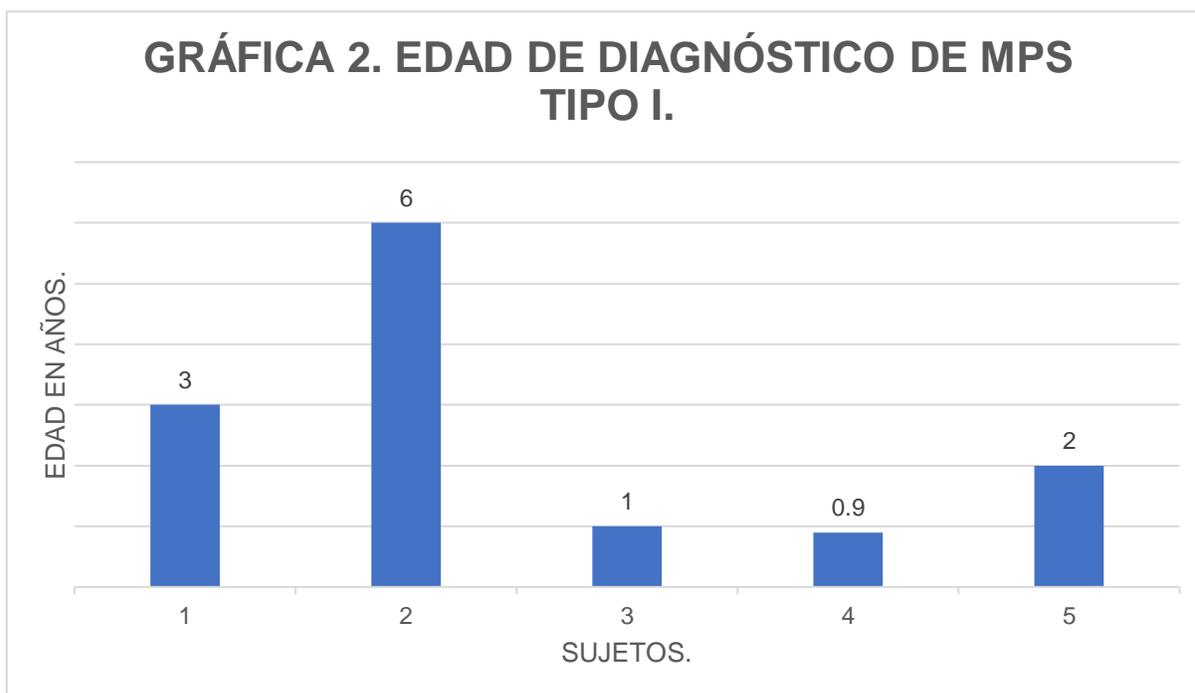


En cuanto a la edad de diagnóstico de mucopolisacáridos tipo I, se encontraron edades comprendidas entre los 0.9 años (9meses) a los 6 años, se obtuvo una media de 2.4 años de las edades comprendidas al momento del diagnóstico. **Ver (Tabla 2 y Gráfica 2)**

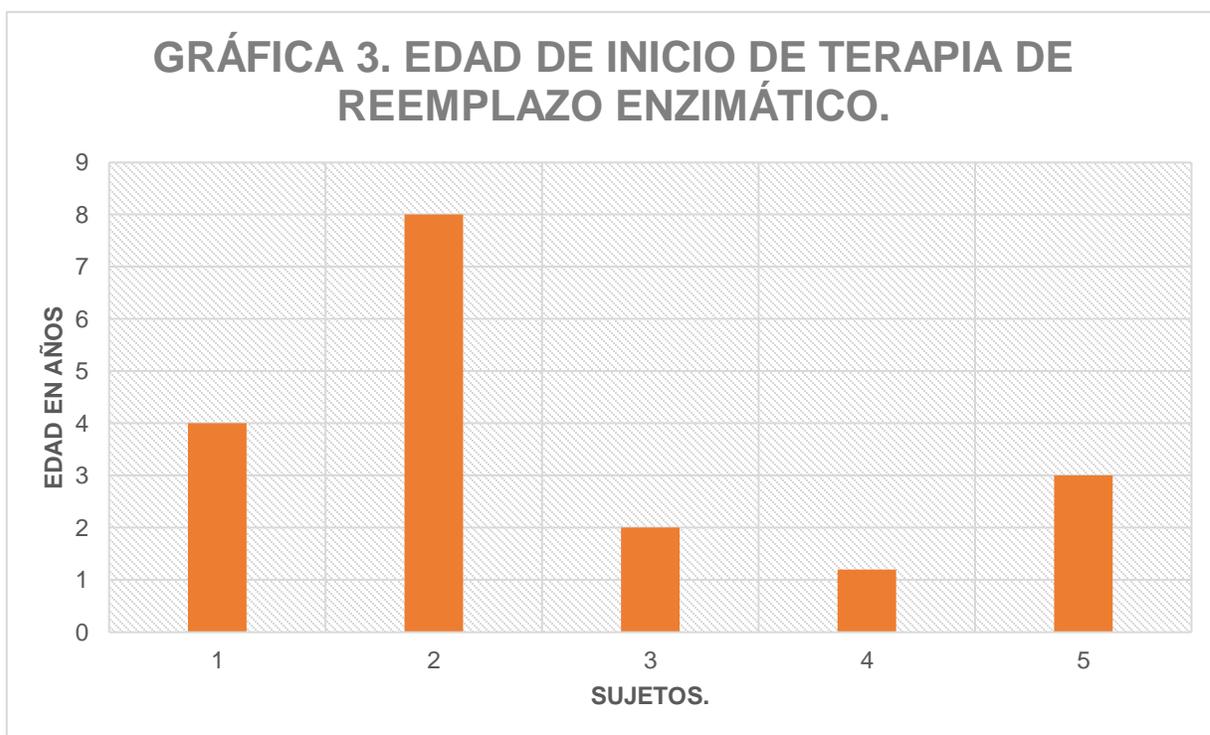
**TABLA 2. EDAD DE DIAGNÓSTICO DE MPS TIPO I.**

NÚMERO DE SUJETO	EDAD
1	3 años
2	6 años
3	1 año.
4	0.9 años
5	2 años

**GRÁFICA 2. EDAD DE DIAGNÓSTICO DE MPS TIPO I.**



El inicio de terapia de reemplazo enzimático, de acuerdo a la recolección de datos encontrados en los expedientes clínicos, se encontró que el tiempo fue de 0.5 años (5 meses) hasta 2 años. El tiempo de inicio más prolongado para la terapia de reemplazo enzimático fue en el sujeto dos con una duración de 2 años desde el diagnóstico hasta el tratamiento y el tiempo de inicio menos prolongado fue en el sujeto 4 con un tiempo de 5 meses desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento, con una media de un año en los demás sujetos. **Ver (Gráfica y tabla 3).**



**TABLA 3. EDAD DE INICIO DE TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.**

NÚMERO DE SUJETO	EDAD
1	4 años
2	8 años
3	2 años
4	1.2 años
5	3 años

En las siguientes tablas 4,5,6,7 y 8 se describe a cada sujeto del estudio realizado, en donde se puede observar los siguientes parámetros: sexo, edad de diagnóstico de MPS tipo I, inicio de terapia de reemplazo enzimático, talla antes y después del inicio de TRE, peso antes y después del inicio de TRE, edad en el año 2019 y total de centímetros que incrementaron.

<b>TABLA 4. SUJETO 1</b>	
<b>Sexo</b>	Femenino
<b>Edad del diagnóstico de MPS tipo I</b>	3 años
<b>Inicio de TRE</b>	4 años
<b>Talla antes TRE</b>	94 cm
<b>Peso antes TRE</b>	15.6 kg
<b>Edad en el año 2019</b>	15 años
<b>Peso en el año 2019</b>	35 kg
<b>Talla en el año 2019</b>	133 cm
<b>Centímetros totales</b>	39 cm

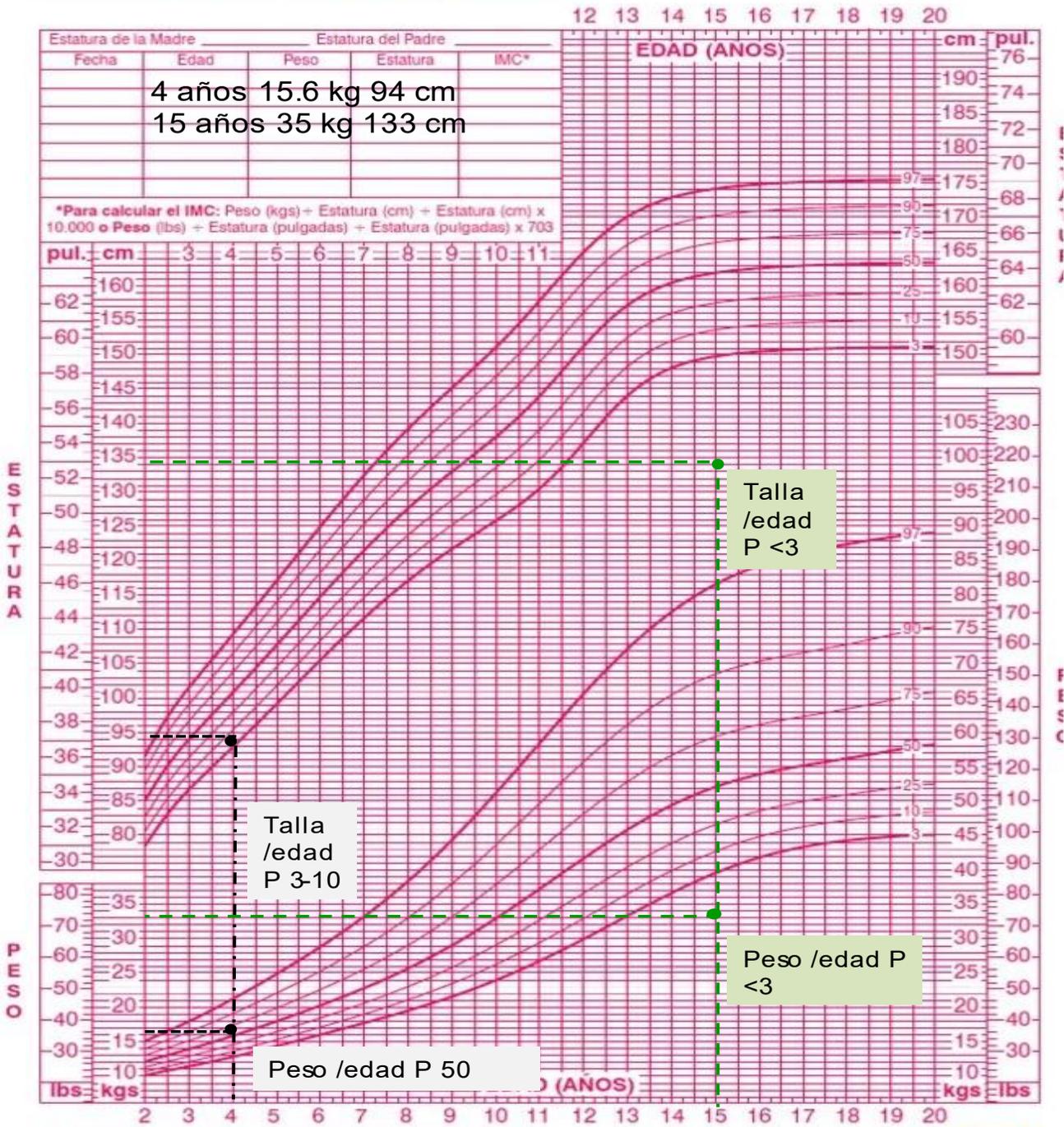
**TABLA 4.** Se puede apreciar el incremento de talla, el cual fue de 39 cm en 11 años de tratamiento con TRE lo que equivale a una velocidad de crecimiento de 0.29 cm por mes.

2 a 20 años: Niñas

Nombre Sujeto 1

Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad

# de Archivo \_\_\_\_\_



● Percentiles antes de la terapia de reemplazo  
● Percentiles posterior a la terapia de reemplazo

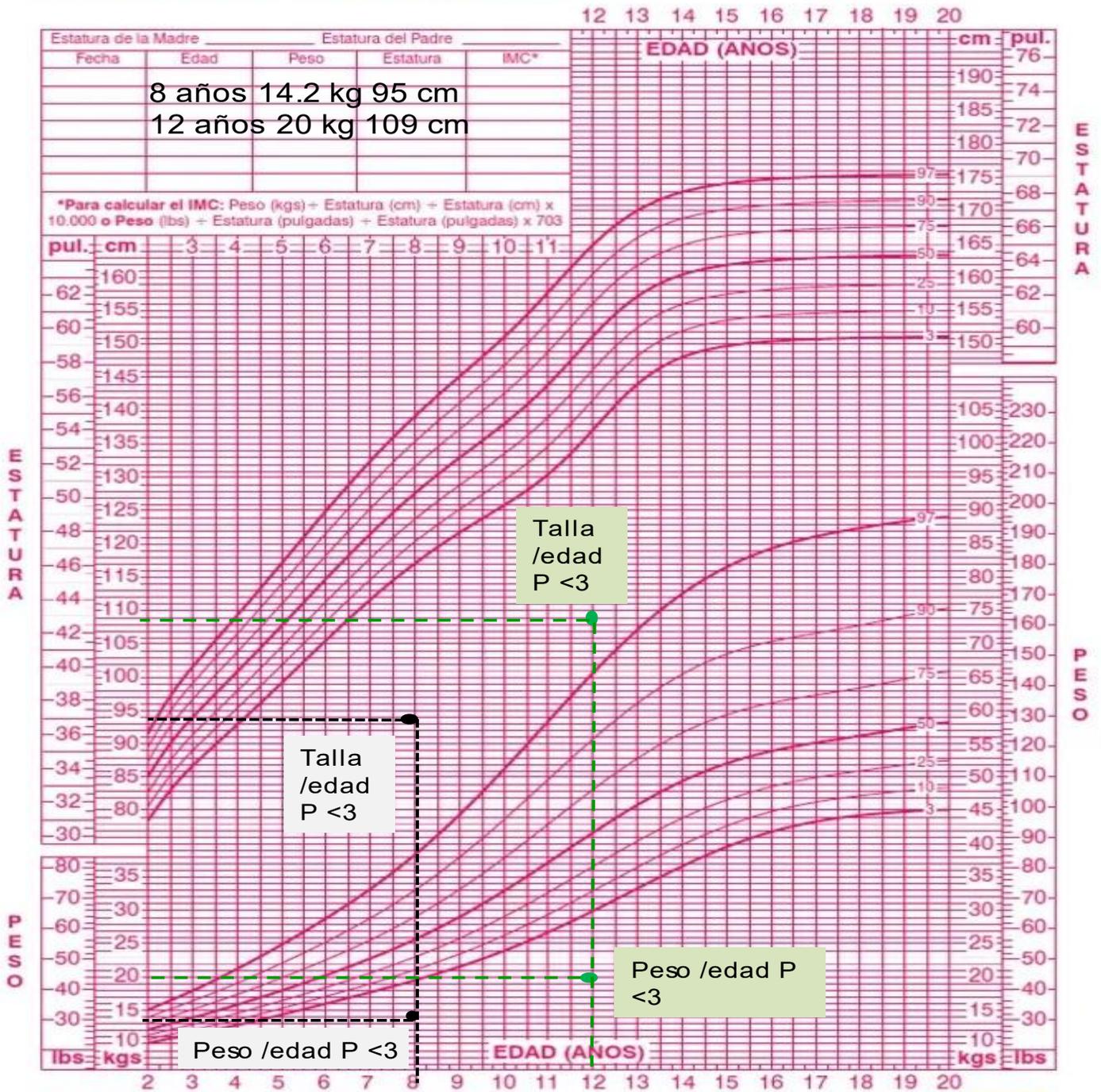
**Figura 1.** En la gráfica se demuestra la talla al inicio (percentil 3-10) y posterior (percentil <3) a la terapia de reemplazo enzimático.

**TABLA 5:** Se puede mostrar que en el sujeto 2, solo incrementó 14 cm en 4 años de TRE, que es una velocidad de crecimiento de 0.29 cm por mes.

<b>TABLA 5. SUJETO 2</b>	
<b>Sexo</b>	Femenino
<b>Edad del diagnóstico de MPS tipo I</b>	6 años
<b>Inicio de TRE</b>	8 años
<b>Talla antes TRE</b>	95 cm
<b>Peso antes TRE</b>	14.2 kg
<b>Edad en el año 2019</b>	12 años
<b>Peso en el año 2019</b>	20 kg
<b>Talla en el año 2019</b>	109 cm
<b>Centímetros totales</b>	14 cm

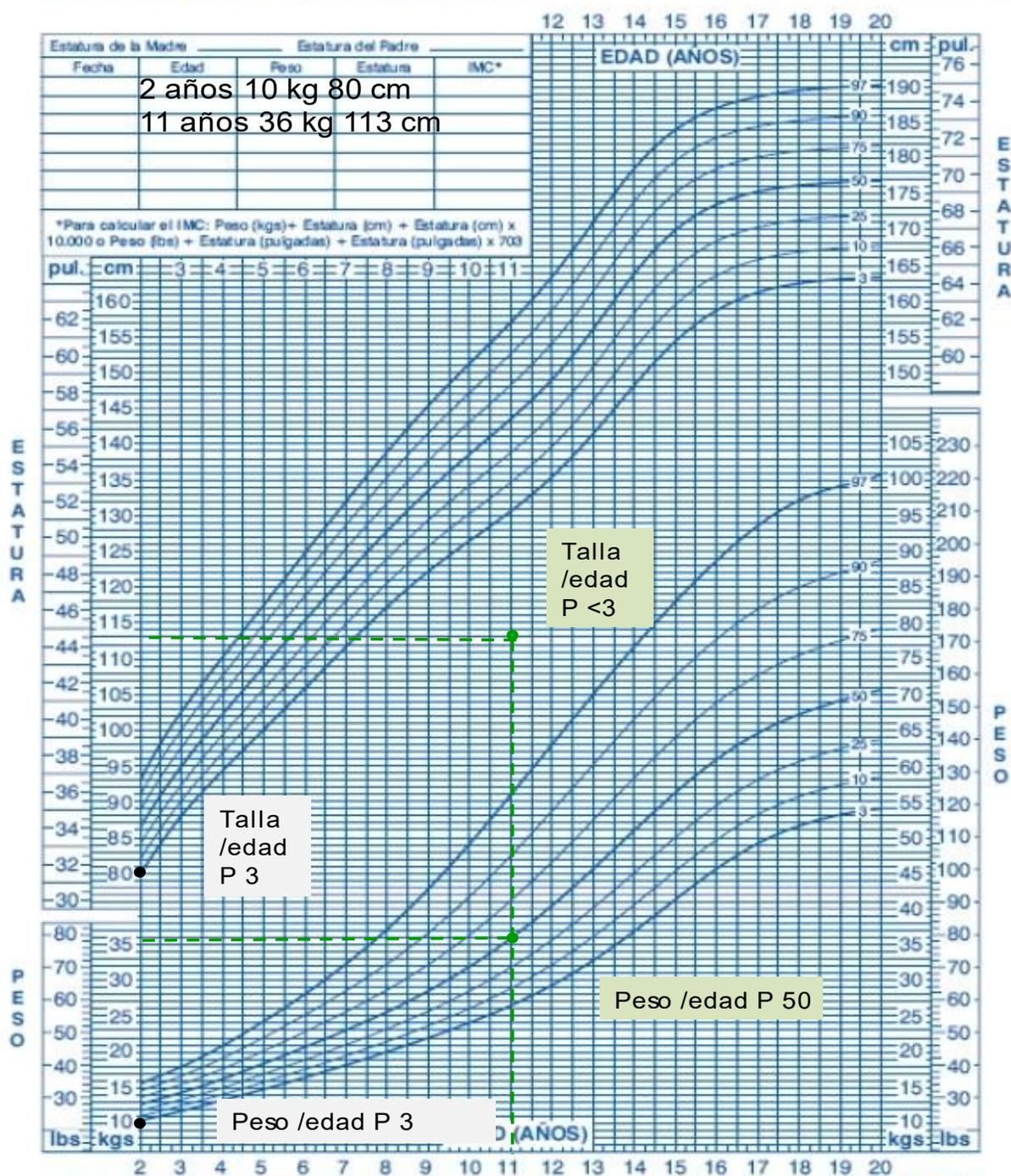
<b>TABLA 6. SUJETO 3</b>	
<b>Sexo</b>	Masculino
<b>Edad del diagnóstico de MPS tipo I</b>	1 año
<b>Inicio de TRE</b>	2 años
<b>Talla antes TRE</b>	80 cm
<b>Peso antes TRE</b>	10 kg
<b>Edad en el año 2019</b>	11 años
<b>Peso en el año 2019</b>	36 kg
<b>Talla en el año 2019</b>	113 cm
<b>Centímetros totales</b>	33 cm

**TABLA 6:** El sujeto 3 solo incrementó 33 cm en 9 años, lo que es una velocidad de crecimiento de 0.30 cm por mes.



● Percentiles antes de la terapia de reemplazo  
 ● Percentiles posterior a la terapia de reemplazo

**Figura 2.** En la gráfica se demuestra la talla al inicio (percentil < 3) y posterior (percentil <3) a la terapia de reemplazo enzimático.



● Percentiles antes de la terapia de reemplazo  
 ● Percentiles posterior a la terapia de reemplazo

**Figura 3.** En la gráfica se demuestra la talla al inicio (percentil < 3) y posterior (percentil <3) a la terapia de reemplazo enzimático.

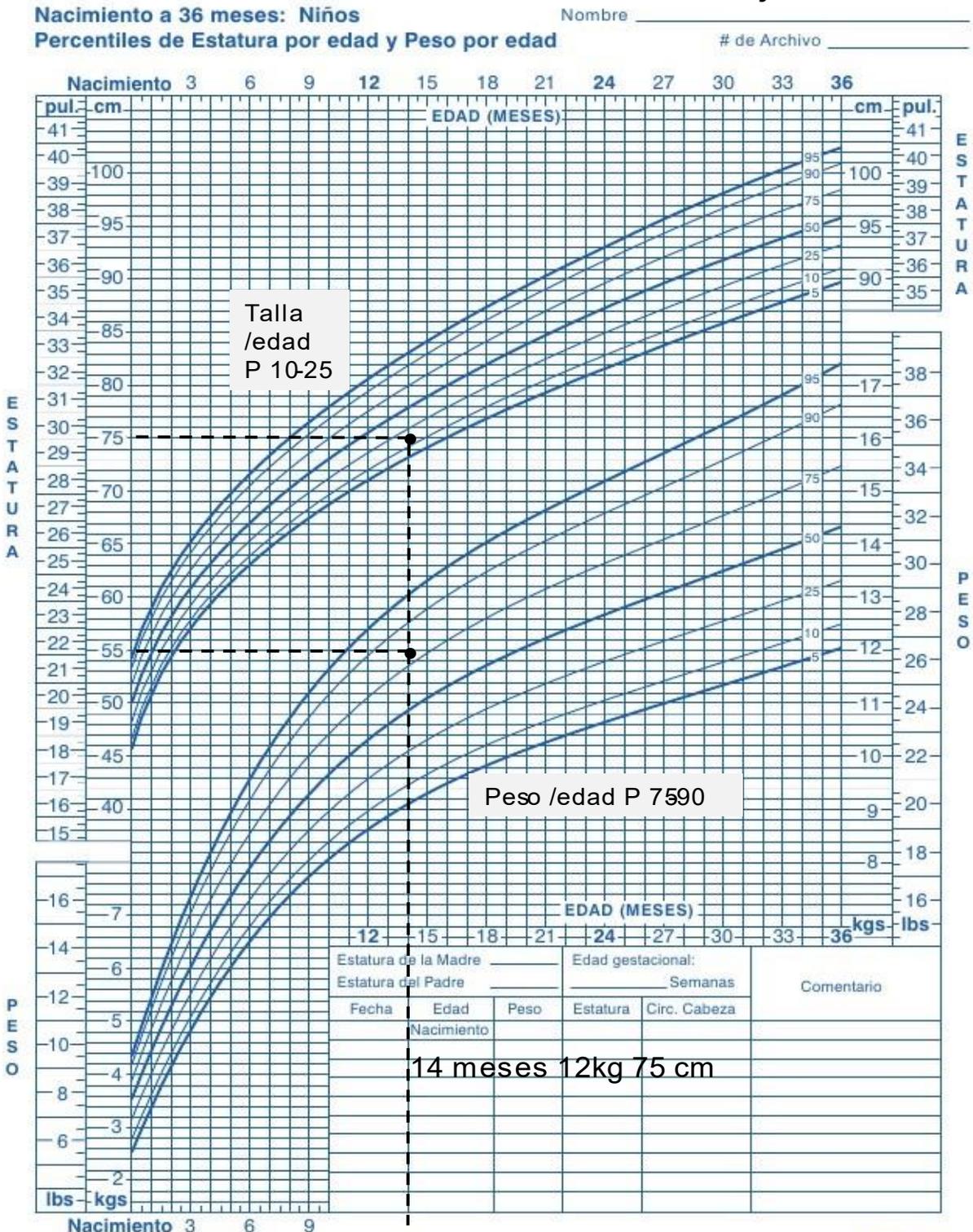
**TABLA 7:** Se observa en el sujeto 4 un crecimiento de 35 cm en 5 años, lo que equivale a una velocidad de crecimiento de 0.58cm por mes.

<b>TABLA 7. SUJETO 4</b>	
<b>Sexo</b>	Masculino
<b>Edad del diagnóstico de MPS tipo I</b>	9 meses
<b>Inicio de TRE</b>	14 meses
<b>Talla antes TRE</b>	75 cm
<b>Peso antes TRE</b>	12 kg
<b>Edad en el año 2019</b>	6 años 9 meses
<b>Peso en el año 2019</b>	26 kg
<b>Talla en el año 2019</b>	110 cm
<b>Centímetros totales</b>	35 cm

**TABLA 8:** En el sujeto 5 se observa un incremento de 30 cm en 4 años 6 meses de TRE lo que equivale a una velocidad de crecimiento de 0.55 cm por mes.

<b>TABLA 8. SUJETO 5</b>	
<b>Sexo</b>	Masculino
<b>Edad del diagnóstico de MPS tipo I</b>	2 años 6 meses
<b>Inicio de TRE</b>	3 años 6 meses
<b>Talla antes TRE</b>	80 cm
<b>Peso antes TRE</b>	12 kg
<b>Edad en el año 2019</b>	9 años
<b>Peso en el año 2019</b>	20 kg
<b>Talla en el año 2019</b>	110 cm
<b>Centímetros totales</b>	30 cm

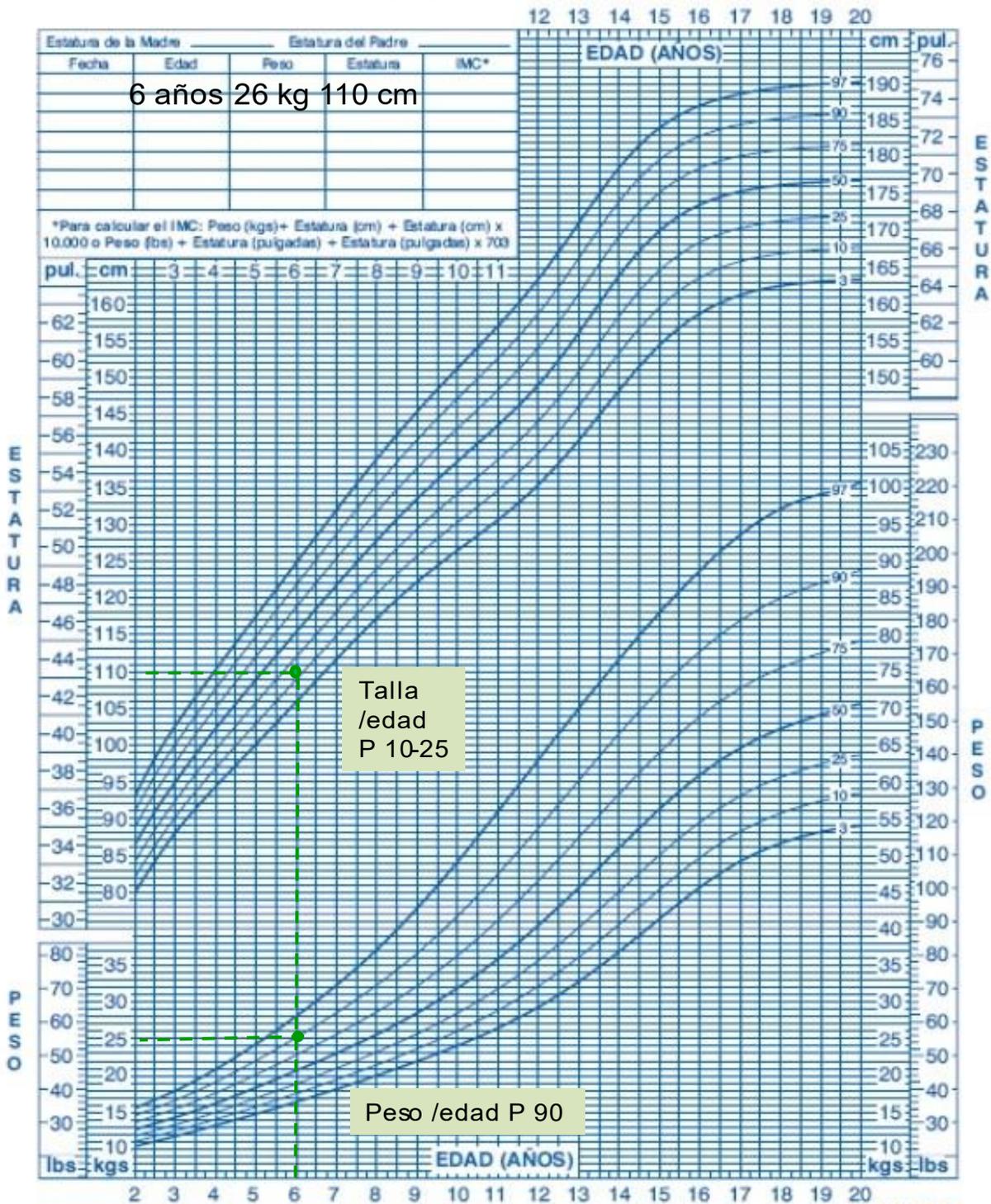
# Sujeto 4



Percentiles antes de la terapia de reemplazo ●

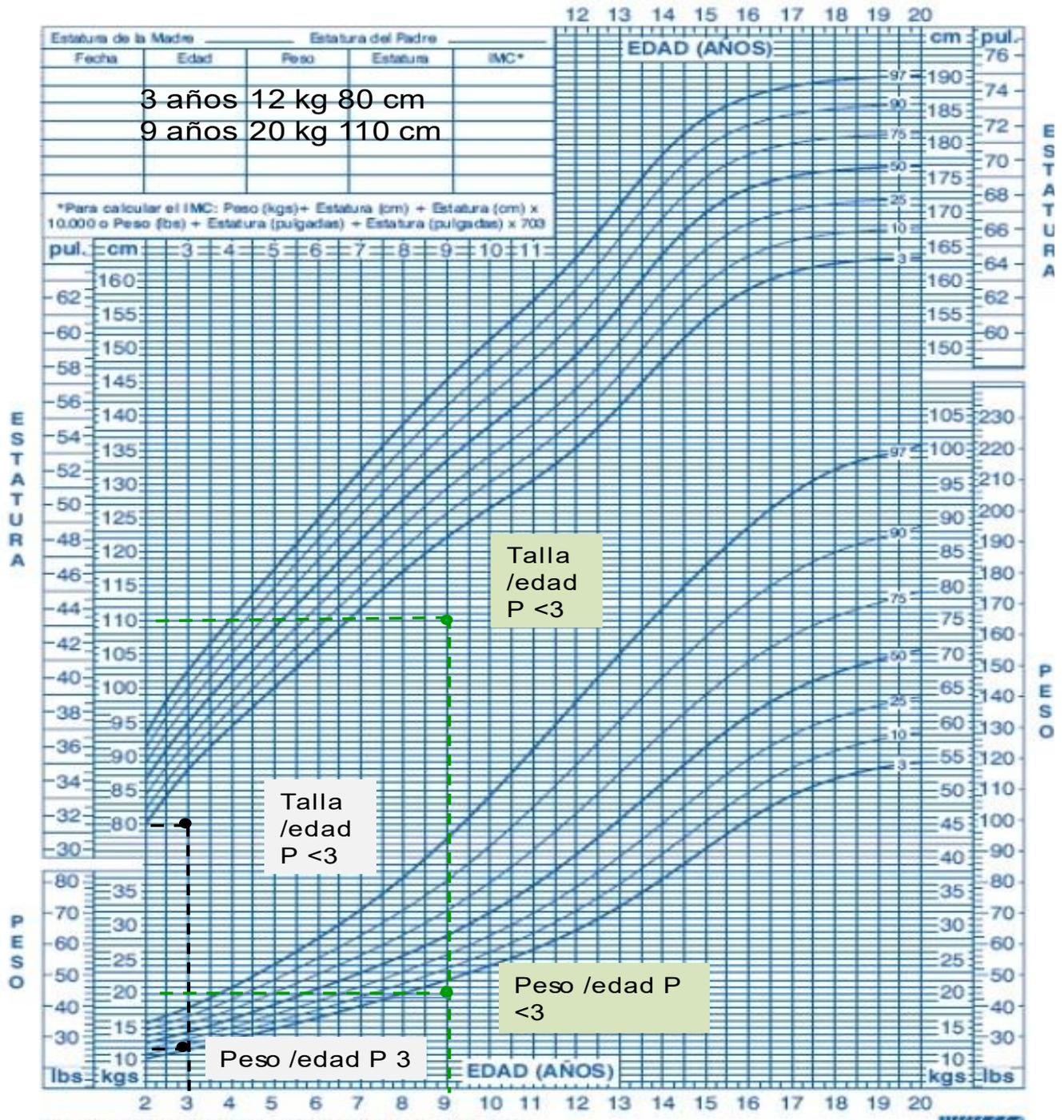
<http://www.cdc.gov/growthcharts> SAFER · HEALTHIER · PEOPLE™

Figura 4. En la gráfica se demuestra la talla antes de la TRE (percentil 10-25).



Percentiles posterior a la terapia de reemplazo ●

Figura 5. En la gráfica se demuestra la talla después de la TRE (percentil 10-25).



Percentiles antes de la terapia de reemplazo ●  
 Percentiles posterior a la terapia de reemplazo ●

**Figura 6.** En la gráfica se demuestra la talla al inicio (percentil < 3) y posterior (percentil < 3) a la terapia de reemplazo enzimático.

**TABLA 9: CARACTERISTICAS GENERALES DE CADA SUJETO EN BASE AL INCREMENTO DE TALLA.**

En esta tabla se observa que solo en el sujeto 4 se encuentra en el percentil 10-25 y en los demás sujetos debajo del percentil 3.

SUJETO	CM TOTALES	TALLA EN 2019	PERCENTIL DE CURVAS CDC.	TIEMPO DE TRE.
1	39	1.33	< 3	11 años
2	14	1.09	<3	4 años
3	33	1.13	<3	9 años
4	5	1.10	10-25	9 meses
5	30	1.10	<3	6 años

**TABLA 10: CRECIMIENTO DE TALLA EN PACIENTES CON MPS TIPO I QUE RECIBIERON TRE EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA.**

En estas tablas se aprecia que el sujeto 4 fue el que incremento menos, el sujeto 1 incremento más y los sujetos 2, 3 y 5 incrementaron de manera moderada.

SUJETO 1	CM
Preescolar (2-6años)	19
Escolar (6 – 12 años)	12
Adolescente (púber) 12-15 años	8
Total	39

SUJETO 2	CM
Escolar (8-12 años)	14

SUJETO 3	CM
Preescolar (2-6años)	19
Escolar (6-11 años)	14
TOTAL	33

SUJETO 4	CM
Lactante (14meses- 2 años)	Se desconoce
Escolar (6 años- 6 años 9 meses)	5cm
TOTAL	5cm

SUJETO 5	CM
Preescolar (3- 6 años)	15
Escolar (6-9 años)	15
TOTAL	30

En la etapa de la vida que se incrementó más talla fue en la preescolar, seguida de la etapa escolar y por último fue la etapa de la adolescencia.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos obtenidos en la revisión de los 5 expedientes con diagnóstico de MPS Tipo I que recibieron TRE en un lapso comprendido de 2009 a 2019 (10 años), se encontró que el género más frecuente fue el masculino representando el 60% a diferencia del género femenino que se encontró un 40%. En cuanto a la edad de diagnóstico de MPS tipo I abarcó de 9 meses a 6 años con una media de 2.4 años, el tiempo de inicio de TRE fue de 5 meses a 2 años con una media de 1 año, el suministro de esta terapia fue de 9 meses a 11 años con una media de 6 años.

El sujeto 1 es el que ha recibido más tiempo de TRE (11 años), presentó cambios puberales a los 12 años con un incremento total de 39cms en tres etapas de la vida. El sujeto 2 incrementó solo 14 cm en 4 años de tratamiento, esto podría deberse que inició TRE a los 8 años.

En el sujeto 3 inicio TRE en la etapa preescolar (2años), su crecimiento fue 33 cm en 9 años.

El sujeto 4 solo se le administró tres dosis a los 14 meses, se le suspendió por presentar reacciones adversas, después, ya no se le volvió a suministrar la TRE porque perdió los derechos del IMSS, a la edad de 6 años ya había crecido 30cm, posteriormente, se le reinicio la TRE a esa edad durante 9 meses, incrementando de talla 5cm, se le volvió a suspender por una reacción anafiláctica que fue en febrero del 2015, a partir de marzo del 2015, solo se encuentra en vigilancia por consulta externa.

El sujeto 5 inició TRE en la etapa preescolar y ha incrementado cm en 6 años.

En este estudio se puede analizar el incremento de talla de los sujetos 1,3 y 5 correspondientes a 39, 35 y 30 cm, ya que iniciaron terapia de reemplazo enzimático antes de la pubertad, además, estos resultados son parecidos al estudio realizado por Sifuentes et, dónde se refiere que hubo mayor ganancia de estatura en el grupo que inició TRE en la etapa prepuberal, con una ganancia media de 33 cm después de 6 años.

Asimismo, el mayor incremento de talla fue en la etapa preescolar como se demuestra en el sujeto 1 y 3, sin embargo, en el sujeto 5 solo hay un incremento de talla igual en la etapa preescolar que en la escolar.

En las gráficas de curvas de crecimiento se observa que todos los sujetos a excepción del sujeto 1 y 4, se encontraban en el percentil 3 o debajo de ella antes de administrar TRE, posteriormente de haber recibido por varios años la TRE, todos los sujetos se encontraron por debajo del percentil 3, a excepción del sujeto 4 que se encontró en el percentil 10-25 y solo recibió 9 meses de TRE.

Por lo anterior consideramos que dicha información sería de gran utilidad que los diferentes niveles de atención la conocieran, para la detención oportuna de esta enfermedad y se envíen a este tipo de pacientes a la clínica de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal, para valoración multidisciplinaria y se inicie la terapia de reemplazo enzimático antes de la etapa puberal.

## CONCLUSIONES

La MCP tipo I es una enfermedad de depósito lisosomal por la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, con afectación multisistémica, el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático ha demostrado una mejoría a nivel sistémico, el inicio temprano de la terapia antes de la etapa puberal ha mejorado la velocidad de crecimiento de estos pacientes.

El crecimiento de talla en los pacientes con MPS tipo I que recibieron TRE en la UMAE del HGGGGCM la Raza es de un rango de 5 a 39 cm en un tiempo de 9 meses a 11 años.

El género más frecuente de incremento de talla fue en el sexo femenino con 39 cm en 11 años de tratamiento con TRE.

En la etapa preescolar hubo un incremento de 19 cm, en la etapa escolar 12-15 cm y en la adolescencia de 8cm.

Ante el diagnóstico de MPS tipo I se debe de enviar al centro de referencia nacional de enfermedades de depósito lisosomal para iniciar TRE y así mejorar su talla final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jones S, Wijburg F. Mucopolysaccharidoses, oligosaccharidoses and sialic acid disorders. In: Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. 6th ed. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J (Eds), Springer, Berlin 2016. p.577.
2. Feillet F, Wiedemann A, Jeannesson E. Mucopolisacaridosis. EMC – Pediatría. 2016; 51(3): 1-14.
3. Nestrasil I, Shapiro E, Svatkova A, et al. Intrathecal enzyme replacement therapy reverses cognitive decline in mucopolysaccharidosis type I. Am J Med Genet A. 2017; 173 (3): 780-783.
4. GPC. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México: 16/03/2017. IMSS-338-10. 2017. Disponible: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/338GER.pdf>
5. Fenzl CR, Teramoto K, Moshirfar M. Ocular manifestations and management recommendations of lysosomal storage disorders I: mucopolysaccharidoses. Clin Ophthalmol. 2015; 9: 1633 -1644.
6. Soni-Jaisw A, Mercer J, Jones S, et al. Mucopolysaccharidosis I; Parental beliefs about the impact of disease on the quality of life of their children. Orphanet J Rare Dis. 2016; 11(96): 1-9.
7. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12 (1): 112-120.
8. Ou L, Przybilla M, Whitley C. Phenotype prediction for mucopolysaccharidosis type I by in silico analysis. Orphanet J Rare Dis. 2017; 12 (125): 1-14.
9. Pineda-Galindo L, Moranchel-García L. Síndrome de Hurler-Scheie: mucopolisacaridosis tipo I. Med Int Méx. 2015; 31:99-105.
10. Monroy N, Rosas F, Uribe J, et al. Mucopolisacaridosis Tipo I: Síndrome de Hurler. Revista Semileros Med. 2015; 9 (1): 18-23.
11. Geroy E, Quiñones M, García M, et al. Niños y adolescentes con enfermedades raras atendidos en consulta provincial de nutrición. Revista Finlay. 2019; 9(1): 11-19.

12. Suarez J, Gómez P, Arias J, et al. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(4): 295-304.
13. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PJ, et al. Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood.* 2015; 125 (13): 2164-2172.
14. Remondino, R.G., Tello, C, Noel M, et al. Clinical Manifestations and Surgical Management of Spinal Lesions in Patients With Mucopolysaccharidosis: A Report of 52 Cases. *Spine Deform.* 2019; 7(2): 298–303.
15. Beltrand J, Polak M. Retraso de crecimiento ponderoestatural: diagnóstico y tratamiento. *EMC - Tratado de medicina.* 2016; 20(3): 1-5.
16. Zárate A, Castro U, Tirado I. Crecimiento y desarrollo normal del preescolar, una mirada desde la atención primaria. *Rev. Ped. Elec.* 2017; 14(2): 27-33.
17. Carrascosa A, Yeste D, Moreno A, et al. Crecimiento puberal de 1.453 niños sanos según la edad de inicio de la pubertad. Estudio longitudinal de Barcelona. *An Pediatr (Barc)* 2018; 89(3):144-152.
18. Aizpurua P, Mateo M, Alonso A, et al. Efecto del cambio de gráficas de crecimiento de referencia en la prevalencia de talla baja. *An Pediatr (Barc).* 2020; 92(1): 28-36.
19. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. *Genet Med.* 2014; 16 (10): 759-765.
20. Gabrielli O, Clarke L, Ficcadenti A, et al. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 2016; 17 (19): 1-7.
21. Martins A, Lindstrom K, Kyosen S, et al. Short stature as a presenting symptom of attenuated Mucopolysaccharidosis type I: case report and clinical insights. *BMC Endocr Disord.* 2018; 18 (83): 1-7.
22. Gandelman D, Acosta A, Giugliani R, et al. Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11 (1): 51-58.

23. Da Silva J, El Di R, Agarwal A, et al. Mucopolysaccharidosis type I, II and VI and response to enzyme replacement therapy: Results from a single-center case series study. *Intractable Rare Dis Res.* 2017; 6(3):183-190.
24. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6 (6): 1-19.
25. Dornelles. A, Artigalás O, Da Silva A, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE.* 2017; 12 (8): 1-18.
26. Solomon M, Muro S. Lysosomal Enzyme Replacement Therapies: Historical Development, Clinical Outcomes, and Future Perspectives. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017; 118: 109-134.
27. Conner T, Cook F, Fernandez V. An online survey on burden of illness among families with post-stem cell transplant mucopolysaccharidosis type I children in the United States. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14 (48): 1-7.
28. Ghosha A, Miller P, Orchard P, et al. Enzyme replacement therapy prior to haematopoietic stem cell transplantation in Mucopolysaccharidosis Type I: 10 year combined experience of 2 centres. *Mol Genet Metab.* 2016; 117(3): 373–377.
29. Laraway S, Mercer J, Jameson E, et al. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr.* 2016; 178: 219-226.
30. Ghosh A, Liao A, Bigger B. Strategies for the Induction of Immune Tolerance to Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2019; 13: 321-333.
31. Rodgers N, Kaizer A, Miller W, et al. Mortality after hematopoietic stem cell transplantation for severe mucopolysaccharidosis type I: the 30-year University of Minnesota experience. *J Inherit Metab Dis.* 2017; 40 (2): 271-280.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	ENERO 2019	JUNIO 2019	DICIEMBRE 2019	ENERO 2020	FEBRERO 2020	DICIEMBRE 2020
	MAYO 2019	NOVIEMBRE 2019			NOVIEMBRE 2020	FEBRERO 2021
Revisión de artículos médicos y fichas bibliográficas	AP AR					
Elaboración de protocolo de investigación.		AP AR				
Presentación a el comité de investigación			AP AR	AP AR		
Aceptación por el comité de investigación					AP	
Identificación y recolección de datos de expedientes clínicos						AP
Resultados, conclusiones y discusión de la investigación.						AP

ACTIVIDAD PLANEADA: AP

ACTIVIDAD REALIZADA: AR

## **ANEXOS**

### **CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

El presente trabajo **“CRECIMIENTO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL C.M.N.R.”** corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley Federal de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país, éste (Capítulo I/título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humano: se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio). Debido a que sólo se revisarán expedientes clínicos y no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. Investigación sin riesgo, y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

## ANEXO 2. RECOLECCIÓN DE DATOS.

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ TALLA: \_\_\_\_\_

FECHA DE DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_

FECHA DE INICIO TRE: \_\_\_\_\_

DATOS OBTENIDOS ANTES DE TRE	TALLA ANTES DE INICIAR TRE: _____ PESO ANTES DE INICIAR TRE: _____ PERCENTILES PARA PESO Y TALLA: _____
---------------------------------------	---

DATOS OBTENIDOS POSTERIOR A TRE.	TALLA POSTERIOR A TRE: _____ PESO POSTERIOR A TRE: _____ CENTIMETROS TOTALES POSTERIOR A TRE: _____ VELOCIDAD DE CRECIMIENTO POSTERIOR A TRE: _____ PERCENTILES PARA PESO Y TALLA: _____
---	--