



**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**

**2021-3502-028**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
SÍNDROME DE HURLER (MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN  
LA RAZA**

**TESISTA:**

**DRA. MILLÁN ESQUEDA IRMA JUANITA  
RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE PEDIATRÍA MÉDICA**

**ASESOR DE TESIS:**

**DRA. MARÍA EUGENIA VEGA RAMÍREZ  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
PEDIÁTRICA DE LA UMAE HG CMM LA RAZA**



**CIUDAD DE MÉXICO 2021**



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.

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**Dra. María Eugenia Vega Ramírez**

Médico No Familiar

Adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica del Hospital General del CMN la Raza

Matrícula: 8297029

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

Teléfono: 55 74 18 4521

### **TESISTA:**

**Dra. Irma Juanita Millán Esqueda**

Residente de tercer año de Pediatría del Hospital General del CMN La Raza

Matrícula: 98355925

E-mail: millan\_irma@hotmail.com

Teléfono: 55 54 55 15 23

## DEDICATORIA

*Dedico esta tesis principalmente a mis pacientes, porque sin ellos yo no habría aprendido tanto, gracias al abrazo y cariño de mis niños que hicieron estos años más llevaderos y me llenaron de recompensas. Porque incluso siendo tan pequeños todos los días me daban una lección de lucha y perseverancia.*

*A mis maestros, a todos esos doctores adscritos y residentes, que siempre se detuvieron para enseñarme algo nuevo y para afinar algunos detalles de ciertas patologías, a los que siempre fueron empáticos y creyeron en hacerme una gran pediatra, en esta mi casa La Raza.*

*A mi asesora de tesis, por la paciencia y guía en este camino para mi titulación.*

*Al IMSS que se ha vuelto mi casa y que sigue dándome oportunidades de desarrollarme profesionalmente.*

*A mi esposo Miguel Ángel, por la paciencia y apoyo en este largo camino, porque siempre tiene una palabra de aliento y un abrazo, aún en el día más difícil. Por siempre creer en mí y ayudarme a ser mejor día con día.*

*A mis padres, Irma y Jesús, que desde que era pequeña han estado conmigo y han apoyado mis decisiones, que incluso en el desvelo han estado conmigo y me han enseñado a nunca rendirme, siempre siendo mi más grande ejemplo.*

*A mi hermano, por siempre ser un ejemplo a seguir de superación personal y profesional y darme una mano cuando lo he necesitado.*

*A mis abuelas que, aunque ya no estén físicamente presentes, siguen siendo un gran ejemplo y una gran guía en mi vida, dignas de admiración.*

**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**

**MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE HURLER  
(MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN LA RAZA**

**R 2021-3502-028**

---

**Dra. María 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

---

**Irma Juanita Millán Esqueda**

Tesista 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 CONBIOETICA CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101

FECHA Lunes, 22 de febrero de 2021

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

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE HURLER (MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN LA RAZA** 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 **APROBADO**.

<p>Número de Registro Institucional</p> <p>R-2021-3502-028</p>
--

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 Carroza Reyna**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

## ÍNDICE

	Página
RESUMEN .....	8
MARCO TEÓRICO .....	10
JUSTIFICACIÓN .....	22
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	23
OBJETIVOS .....	23
HIPÓTESIS .....	23
MATERIAL Y MÉTODOS .....	23
VARIABLES .....	25
ASPECTOS ÉTICOS .....	31
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD .....	32
RESULTADOS .....	33
ANÁLISIS Y CONCLUSIONES .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	39
ANEXOS .....	43

## ABREVIATURAS

**MPS:** Mucopolisacaridosis

**TRE:** Terapia de reemplazo enzimático

**GAGS:** Glucosaminoglicanos

**IDUA:** Iduronidasa alpha

**DS:** Dermatán sulfato

**HS:** Heparán sulfato

**HSCT:** Trasplante de células madre hematopoyéticas

**EEG:** Electroencefalograma

**FEV 1:** Volumen máximo en el primer segundo de la espiración forzada

**FVC:** Capacidad vital forzada

**IQ:** Cociente de inteligencia

**RMC:** Resonancia magnética cardiovascular

**UMAE:** Unidad médica de alta especialidad

**OMS:** Organización mundial de la salud

**TCMD:** Tomografía computarizada multidetector

## **RESUMEN**

### **MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE HURLER (MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN LA RAZA**

Vega Ramírez María Eugenia, Millán Esqueda Irma Juanita

Las mucopolisacaridosis (MPS) están incluidas dentro de las enfermedades de depósito lisosomal, consideradas como raras o huérfanas, dada su baja incidencia y alta morbimortalidad. La incidencia global de los mucopolisacáridos se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos. La mucopolisacaridosis tipo I o síndrome de Hurler (MPS 1), está causada por mutaciones en el gen iduronidasa alpha-L (IDUA) localizado en el cromosoma 4p16.3, se han descrito más de 120 diferentes mutaciones. Existen tres variantes, que difieren mucho en su gravedad, siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Scheie el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio. Las manifestaciones clínicas son facies infiltradas, hipertrofia de adenoides, cuello muy corto, restricción en la movilidad de la articulación temporomandibular y subluxación atlantoaxial, es frecuente encontrar cierto grado de retraso mental progresivo, opacidad corneal, enfermedad pulmonar restrictiva, rinitis, hipoacusia conductiva y neurosensorial, hipertensión endocraneal, cardiopatías como el engrosamiento de la válvula cardíaca, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias, hepatoesplenomegalia, rigidez articular y disostosis múltiple. Las opciones actuales de tratamiento son remplazo enzimático (TRE) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT). La muerte ocurre por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias, complicaciones cardíacas, mielopatía a causa de hiperextensión de cuello que se realiza durante la anestesia de algún procedimiento quirúrgico y por vía aérea difícil.

**OBJETIVO.** Mortalidad en pacientes pediátricos con síndrome de Hurler (MPS tipo I) en la UMAE CM LA RAZA

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo. Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I de edad 1 mes a 16 años de ambos géneros, y que fallecieron en la UMAE CM “La Raza de enero 2010 a enero 2020. Es un estudio con riesgo menor al mínimo. Se sometió a aprobación del comité local de investigación en salud. Los resultados se captaron en hojas elaboradas exprofeso

**RESULTADOS:** Se analizaron 2 casos de mucopolisacaridosis tipo I y que fallecieron en un periodo de enero 2010 a enero 2020 (10 años), en el servicio de medicina interna pediátrica de la UMA CM La raza; de estos casos: El 50% corresponden al género femenino y 50% al género masculino, edades comprendidas de 11 y 12 años. Las causas de muerte fueron por sepsis secundaria apendicetomía complicada e intubación de vía aérea difícil.

**CONCLUSIONES:** En este estudio se encontró que la mortalidad fue de 2 pacientes en 10 años, no hubo muertes relacionadas por problemas neumológicos y cardiacos. Las causas fueron sepsis y vía aérea difícil. Se recomienda que se envíen a los pacientes con MPS tipo I, cuando requieran la realización de una intervención quirúrgica, a una unidad médica dónde se tenga experiencia en el manejo de vía aérea difícil.

## **MARCO TEÓRICO**

Las mucopolisacaridosis (MPS) son errores innatos del metabolismo de los glucosaminoglicanos producidos por la acumulación progresiva de estas macromoléculas en los lisosomas a consecuencia de la deficiencia de las enzimas responsables de su degradación dentro de estos organelos.<sup>1</sup> La primera descripción de un caso de MPS, entre los años 1900 y 1913, se atribuye a John Thompson, de Edimburgo, mientras que la primera publicación sobre este grupo de enfermedades fue realizada en 1917 por Charles Hunter. Los glucosaminoglicanos están constituidos por cadenas de disacáridos, que se repiten en forma secuencial y que se unen a su vez a una proteína central, constituyendo moléculas más complejas denominadas proteoglicanos. Estos últimos forman parte de la matriz extracelular de la mayor parte de los tejidos, lo que se refleja en el carácter multisistémico de las mucopolisacaridosis.<sup>2</sup> Los glucosaminoglicanos se degradan en los lisosomas por diferentes vías catabólicas para los diversos tipos, pero que comparten entre sí algunas de las enzimas involucradas. Este proceso de degradación se encuentra alterado en los mucopolisacáridos, produciéndose un depósito intralisosomal progresivo de los sustratos insuficientemente catabolizados. La incidencia global de las mucopolisacaridosis se estima en 1:10.000 a 1:25.000 recién nacidos vivos, sin embargo, esta cifra probablemente es una subestimación de la incidencia real. Las mucopolisacaridosis tienen compromiso multisistémico con curso crónico y progresivo, que afecta especialmente al sistema esquelético y cardiopulmonar, la piel y los faeneros, córnea, hígado y bazo, sistema nervioso.<sup>3</sup>

## **CUADRO CLÍNICO**

Entre las manifestaciones clínicas frecuentes, se incluyen:

- Facies tosca.
- Cabello y cejas gruesas.

- Opacidad corneal.
- Macrocefalia.
- Deterioro de la curva de crecimiento (generalmente a partir del segundo año de vida).
- Valvulopatía mitro-aórtica, miocardiopatía.
- Hipertrofia de amígdalas y adenoides, infecciones frecuentes de vías aéreas superior e inferior.
- Apnea obstructiva del sueño
- Hepatoesplenomegalia leve a moderada, hernias umbilicales y/o inguinales.
- Mano con contractura articular en garra, el compromiso esquelético denominado disostosis múltiple.
- Retraso global del desarrollo psicomotor y pérdida progresiva de habilidades motoras e intelectuales ya adquiridas. <sup>4</sup>

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I O SINDROME DE HURLER**

La mucopolisacaridosis tipo 1 (MPS I), previamente denominada gargolismo o lipocondrodistrofia, es una enfermedad, crónica y progresiva, autosómica recesiva, enfermedad por almacenamiento lisosomal del grupo de los mucopolisacáridos. Esta patología fue observada por primera vez en 1900 por el doctor John Thompson, y clasificada como síndrome por la doctora Gertrud Hurler de Múnich en 1919, mientras se formaba como pediatra en el Hospital Hauner Children's, y publicó varios casos de lactantes de ambos sexos que eran “jorobados, oligofrénicos y con opacidad corneal”, esta descripción se basó en dos casos previamente reportados por su jefe, el Profesor von Pfaundler en las Sociedad de Pediatría de Múnich, y se denominó Síndrome de Hurler. Posteriormente en 1957 se evidencia el aumento de la excreción de glucosaminoglicanos (GAG) en la orina de los pacientes con síndrome de Hurler. En 1962 el Profesor Harold Glendon Scheie, del Departamento de oftalmología del Medical School de la Universidad de Pensilvania, describió un síndrome basado en la observación de algunos de sus pacientes que presentaban córnea opaca y que estaban levemente afectados físicamente y se denominó síndrome de Scheie. En un

principio se pensó que este síndrome era una mucopolisacaridosis diferente de la enfermedad de Hurler, pero en 1971 se descubrió la deficiencia de la enzima causante: la alfa-L-iduronidasa lisosómica, y fue entonces cuando se estableció claramente que eran diferentes manifestaciones de una misma enfermedad. Este síndrome está causado por mutaciones en el gen iduronidasa alfa-L (IDUA) localizado en el cromosoma 4p16.3, del que se han descrito más de 120 diferentes mutaciones, que provocan un déficit completo de la actividad de la enzima alfa-L-iduronidasa y un acúmulo en los lisosomas de dermatán sulfato y de heparán sulfato. La enfermedad por lo tanto se caracteriza por el inapropiado almacenamiento de estos glucosaminoglicanos en los tejidos, con especial afectación del conectivo, y se acompaña de eliminaciones elevadas de estos GAGS en orina.<sup>3,4,5</sup>

**FENOTIPOS:** Existen tres variantes, que difieren mucho en su gravedad, siendo el síndrome de Hurler el más grave, el de Scheie el más leve, y el de Hurler-Scheie el intermedio, pero en realidad representan un espectro continuo de severidad del fenotipo. Los pacientes con enfermedad de mucopolisacáridos tipo I tipo Hurler desarrollan los síntomas de un modo precoz, y tienen marcado retraso mental, sin tratamiento la expectativa de vida se limita a la primera década. En el otro lado del espectro están los enfermos diagnosticados de enfermedad de mucopolisacáridos tipo I Scheie, con inicio de los síntomas en épocas más tardías como la edad escolar-adolescencia muestra una progresión de los síntomas más lenta, suelen presentar una inteligencia normal y superviven hasta la edad de adulto, aunque con importante morbilidad, se caracteriza por contracturas articulares, displasia ósea, disfunción cardíaca y pulmonar. Las formas intermedias mucopolisacáridos tipo I Hurler-Scheie cursan con manifestaciones somáticas de la enfermedad, sin tratamiento la sobrevida es en la segunda o tercera década de la vida y suelen tener leve afectación intelectual con afectación somática severa que limita la calidad de vida. La clasificación de estos tres fenotipos no es clara, y sobre todo al momento del diagnóstico, en un consenso internacional se ha determinado que los signos y síntomas más relevantes para intentar diferenciarlos son seis:

- 1- Edad de inicio de los síntomas

- 2- Desarrollo mental
- 3- Xifosis
- 4- Contractura de las articulaciones/ artropatía
- 5- Cardiomiopatía
- 6.- Cabeza grande con frente prominente

### **SOSPECHA DIAGNÓSTICA**

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) presenta una gran heterogeneidad clínica, un continuo fenotípico desde las formas más leves a las más graves. En general, se consideran tres formas clínicas: grave (Hurler), intermedia (Hurler-Scheie) y ligera (Scheie).

#### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL “FENOTIPO HURLER” (MODIFICADO DE LYON 2006)**

Dismorfia facial característica

Disostosis múltiple

Hepatoesplenomegalia

Limitación articular

Retraso mental

Hernia abdominal

Infecciones respiratorias recurrentes

Insuficiencia respiratoria

Opacidad corneal

Sordera

Cardiopatía

## **FORMAS GRAVES**

En las formas graves, un tratamiento precoz es imprescindible, por ello un diagnóstico precoz satisfactorio debería atender a las manifestaciones clínicas del primer año de vida; es decir, a la asociación de rinitis y otitis crónicas, hipoacusia, hernias inguinales o umbilicales, facies tosca característica, visceromegalias y giba dorso lumbar, el retraso psicomotor.

## **FORMAS ATENUADAS (HURLER-SCHEIE Y SCHEIE)**

Las manifestaciones son más sutiles y tienden a obviarse o se interpretan de forma incorrecta. No existe una dismorfia facial sugerente, pero ésta puede ser sutil en el Hurler-Scheie y estar ausente en el Scheie. Existen otros marcadores clínicos para sospechar la existencia de las formas atenuadas. Los síntomas de presentación más comunes en el síndrome de Hurler-Scheie son: Rigidez articular (40%), opacidad corneal (13%), síntomas otorrinolaringológicos recurrentes (27%) y hernias umbilicales (27%). Estos mismos síntomas de presentación se observaron en 50%, y 10% de los pacientes con síndrome de Scheie. En los pacientes con Hurler-Scheie el comienzo de los síntomas significativos es entre los 3 y los 8 años, pero si se realizan evaluaciones cuidadosas más tempranas podrían revelar visceromegalias moderadas, opacidad corneal y disostosis múltiple ligera. En el síndrome de Scheie la mayoría de los síntomas asociados a MPS I aparecen antes de los 12 años, siendo los síntomas más precoces las hernias y las contracturas articulares no inflamatorias (En la serie de Cimaz et al <sup>6</sup> de 13 pacientes con síndrome de Scheie, todos tuvieron una presentación reumatológica en la primera década, si bien hubo un retraso en el diagnóstico de entre 4 y 54 años. El síntoma más frecuente fue rigidez y/o contractura en los dedos. Otros síntomas musculoesqueléticos fueron: síndrome del túnel carpiano, dedos en gatillo, cifosis, genu valgo y disostosis múltiple. Otras alteraciones extraesqueléticas frecuentes fueron: valvulopatía, opacidad corneal, obstrucción de vías respiratorias superiores, otitis e hipoacusia.

Se sugiere descartar mucopolisacaridosis tipo I en cualquier paciente joven con contracturas en flexión de las manos no inflamatorias, incluso en ausencia de otros hallazgos de enfermedad. En casos muy sospechosos, debería determinarse actividad enzimática, pues los glucosaminoglicanos pueden ser normales en algunos pacientes.<sup>7,8,9,10</sup>

## **DIAGNÓSTICO**

- 1.- Datos clínicos de sospecha
- 2.- Determinación enzimática de alfa-L-iduronidasa en linfocitos o fibroblastos.
- 3.- Determinación de glucosaminoglicanos.
- 4.- Estudio Molecular.<sup>11</sup>

## **TRATAMIENTO**

Las opciones actuales para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I incluyen: tratamiento de remplazo enzimático (TRE), trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) y el manejo de los síntomas específicos del paciente.<sup>12</sup> En la mucopolisacáridos tipo I se van a presentar una gran variedad de complicaciones sistémicas de acuerdo a la presentaciones clínicas fenotípicas y genotipo de estos pacientes.<sup>13</sup> El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado en cada uno de los fenotipos va a determinar una respuesta más eficaz y un mejor control de la enfermedad.<sup>14</sup> Coadyuvante con el tratamiento etiológico enzimático y/o según los casos trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), éstos pacientes tendrán un tratamiento sintomático para las complicaciones somáticas que presenten de acuerdo a su fenotipo clínico.<sup>15,16</sup> la terapia de reemplazo enzimático y el trasplante de células madre hematopoyéticas consiguen cambios importantes en la historia natural de la enfermedad, pero no la curación. Por otro lado, también se están abriendo nuevas líneas de investigación.<sup>12,13,17,18</sup>

## **TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS (HSCT) EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I**

Cuando se realiza un diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es preciso definir el fenotipo del paciente lo antes posible para determinar la estrategia terapéutica, ya que los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I (Hurler), requieren de tratamiento con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes de los dos años y medio de edad. La supervivencia en MPS I mejoró después del primer éxito de trasplante de células hematopoyéticas, informado en 1981. Una vez injertado, los leucocitos del donante proporcionan suficiente enzima para prevenir la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, el trasplante sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes jóvenes con MPS I. La Universidad de Minnessota inició con los trasplantes de estos pacientes desde 1983, y hasta el 2015, había realizado más de 150 trasplantes en más de 130 pacientes, lo que representa alrededor del 25% de todos los trasplantados con Síndrome de Hurler en todo el mundo. Durante los últimos 30 años, las modificaciones en los regímenes de peri-trasplante, la mejora en la compatibilidad de la histocompatibilidad donante-receptor y la expansión de las fuentes donantes, esto condujo a una mejor supervivencia y resultados. La mortalidad después del trasplante de células hematopoyéticas se puede dividir en la que ocurre dentro del primer año después del trasplante y la que ocurre posteriormente. Los niños con síndrome de Hurler tienen mayor riesgo de complicaciones pulmonares y relacionadas con las vías respiratorias, especialmente en el período temprano postrasplante. Datos de un estudio de un solo centro de 74 pacientes muestran que de los niños con Síndrome de Hurler sometidos a HSCT mostraron un 31% de incidencia de intervención con ventilador y 14% de riesgo de hemorragia pulmonar grave en los primeros 100 días después del trasplante. Otro centro observó hemorragia pulmonar importante que requirió soporte ventilatorio en 3 de 15 niños con Hurler en las primeras semanas postrasplante, por lo que se cree la adición de Terapia de reemplazo enzimática en estos pacientes, disminuye riesgos de complicaciones asociadas con el HSCT.

## **TRATAMIENTO ENZIMÁTICO SUSTITUTIVO: LARONIDASA**

Laronidasa es la forma recombinante de la enzima humana  $\alpha$ -L-iduronidasa, aprobada para el tratamiento de mucopolisacaridosis tipo I y disponible en Estados Unidos y Europa desde 2003. En México el uso de terapia de reemplazo enzimático (TRE) está disponible desde el año 2006.<sup>19</sup> La terapia de reemplazo enzimático representa otra opción terapéutica viable en MPS tipo I con infusiones de L-iduronidasa humana recombinante, reduciendo los depósitos anormales y excesivos de GAG en varios tejidos, reduce la hepatomegalia, la excreción urinaria de GAG, y disminuye la obstrucción de las vías respiratorias superiores, así como mejoría en las pruebas de función pulmonar. Debido a esto se ha usado la terapia de reemplazo enzimático antes y después del trasplante para disminuir complicaciones en el Síndrome de Hurler.<sup>20</sup>

## **COMORBILIDADES**

**NEUROLÓGICAS:** Alteraciones de la mielinización, ventriculomegalia significativa, crisis convulsivas donde en el EEG demuestran la actividad de onda lenta irregular y descargas típicas epileptiformes. Alteración del sueño, hidrocefalia comunicante.<sup>21</sup>

**OFTALMOLÓGICAS:** Opacidad corneal, glaucoma, neuropatía óptica y degeneración de la retina, compresión del nervio óptico.<sup>22</sup>

**CARDÍACAS:** Resultan del trastorno subyacente o como una complicación de la enfermedad pulmonar grave y la hipoxemia crónica asociada, valvulopatía por engrosamiento progresivo de las válvulas mitral y aórtica que ocasiona insuficiencia cardíaca. Enfermedad vascular, las células de almacenamiento se acumulan en las paredes de vasos sanguíneos arteriales, incluyendo las arterias coronarias, lo que conduce a un flujo alterado. Cardiomiopatía, enfermedad valvular, enfermedad vascular e hipertensión pulmonar.<sup>23</sup> De los pacientes estudiados con ecocardiograma y/o electrocardiograma, se detectan anomalías en un 83%, 62% presentan anomalías valvulares,

diagnosticadas a una edad media de 13 meses. La insuficiencia valvular llega a estar presente en 50% de los pacientes, siendo la válvula mitral la más afectada, seguida de la tricúspide y aórtica. Hasta un 38% presentaban válvulas engrosadas o displásicas, 23,8% presentaban hipertrofia ventricular. Otros hallazgos incluyen foramen oval permeable o defectos del tabique auricular, hipertrofia ventricular, persistencia del conducto arterioso, taquicardia supraventricular, dilatación auricular, derrame pericárdico y defectos de tabique ventricular. En la exploración física el 22.7% de los pacientes tenían soplos audibles. La mediana de edad de detección de cualquier anomalía cardíaca en pacientes con Hurler es aproximadamente de 9.5 meses.<sup>24</sup>

**NEUMOLÓGICAS:** Apnea central, obstrucción de las vías respiratorias, apnea del sueño e infecciones pulmonares frecuentes o crónica, otitis media.<sup>25</sup>

La dificultad respiratoria generalmente comienza poco después del nacimiento, demostrando que hasta una cuarta parte de los lactantes con Síndrome de Hurler necesitan asistencia respiratoria durante el período neonatal. Otros desarrollan síntomas respiratorios durante el primer mes de vida, incluidos signos de obstrucción de la vía aérea superior e infecciones. Más del 50% de pacientes presentan respiración ruidosa o ronquidos, y un porcentaje menor presentan episodios de apnea. También se ha demostrado en estas pacientes patologías como laringomalacia que requieren cirugía. La obstrucción de las vías respiratorias con frecuencia se realiza adenoidectomía aproximadamente a los 12.3 meses y / o amigdalectomía a los 14.5 meses. Antes del trasplante de M.O el 54.5% desarrollaron infecciones respiratorias, incluida neumonía.<sup>24</sup> De acuerdo a otro estudio sobre la función pulmonar en pacientes con mucopolisacaridosis, se reporta que el 38% de pacientes cuenta con obstrucción nasal, 67% rinorrea crónica, 96% hipertrofia adenotonsilar, 67% macroglosia 38% laringomalacia, 17% estenosis subglótica, 29% estenosis traqueal, 38% bronquitis o neumonía, 71% apnea obstructiva del sueño. Hablando de función pulmonar 43% tenían función pulmonar normal, 57% deterioro de la función, 48% restricción y solo 9% con obstrucción; encontrándose en MPS tipo I o Síndrome de Hurler únicamente espirometrías con patrón restrictivo.<sup>25</sup> La mayoría de los pacientes mostraron

evidencia temprana de enfermedad de vías respiratorias pequeñas (FEF25–75% <65%), se realizó una espirometría basal y una de seguimiento en pacientes con terapia de sustitución enzimática, aumentando los valores absolutos de FVC y FEV1 en todos los pacientes, con mejora del % FVC predicho y en la mitad de población también del FEV1 predicho.<sup>26</sup>

**OTORRINOLARINGOLÓGICAS:** obstrucción de las trompas de Eustaquio y los huesos del seno contribuyen a la persistencia de las infecciones recurrentes como otitis media de repetición y la presencia de hipoacusia mixta.<sup>27</sup>

**REUMATOLÓGICAS:** Presentan talla baja, disminución en el crecimiento, dimorfismo, disostosis múltiple, craneosinostosis, subluxación vertebral, xifoescoliosis se puede localizar en cualquier nivel de la columna vertebral, espondilolistesis, genu valgum, enfermedad degenerativa de cadera. Rigidez articular generada por cambios inflamatorios, ingurgitación de la sinovial, anomalías del cartílago y el hueso epifisario. El dolor y la disminución del movimiento pueden conducir al desarrollo de contracturas. La acumulación de mucopolisacáridos en los ligamentos puede conducir a la laxitud de otras articulaciones, lo que contribuye a la inestabilidad atlantoaxial y al desarrollo de la xifoescoliosis. Síndrome de túnel carpiano. La terapia física puede mejorar la flexibilidad de las articulaciones y ayudar a mantener la función. Sin embargo, no puede evitar el declive inexorable de la movilidad articular.<sup>28</sup>

**GASTROENTEROLÓGICAS:** Diarrea recurrente o crónica, debido al almacenamiento MPS en las neuronas del plexo mientérico, lo que conduce a la motilidad anormal. Hepatomegalia y en menor medida esplenomegalia. La función hepática suele estar conservada. Presentan distensión abdominal por la organomegalia.<sup>29</sup>

**NEUROPSICOLÓGICAS:** Retardo en el desarrollo, inicia durante el primer año de vida, los niños afectados comienzan a caminar y pronuncian oraciones cortas antes de alcanzar una meseta de desarrollo, luego disminuyen lentamente de manera que el cociente de inteligencia promedio (IQ) es 50 por la edad de tres a cuatro años. Comportamiento anormal: el retraso del desarrollo típicamente se

observa a los dos a seis años y se acompaña de un comportamiento hiperactivo y agresivo.<sup>30</sup>

El aumento de depósito de sulfato dermatán y heparán sulfato, 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, hipertensión endocraneal, cardiopatías como el engrosamiento de la válvulas cardíacas, estenosis aórtica, insuficiencia cardíaca y arritmias. La muerte ocurre por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias o complicaciones cardíacas.<sup>31</sup>

Si no recibe tratamiento la MPS tipo I, progresa a la muerte durante la primera década de la vida, con una mediana de edad de supervivencia de 6.8 años. Las causas de muerte en el Síndrome de Hurler sin haber recibido tratamiento están poco documentadas.<sup>32</sup> Un estudio realizado por Krovetz et al en 75 pacientes con Síndrome de Hurler se registró que las causas de muerte en estos pacientes son: cardíacas en un 45% de los casos, seguido de las pulmonares en un 35% y 17% se atribuyeron a causas desconocidas, mientras que el 3% se atribuyó a la anestesia relacionada con procedimientos quirúrgicos.<sup>33</sup> Los pacientes con MPS son sometidos a colocación de catéter venoso central, fibrobroncoscopia, tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear mediante intubación. Independiente de la gravedad de cada paciente, el uso de anestésico incrementa el riesgo de morbilidad, pudiendo ser hasta 20%.<sup>34</sup> Se recomienda la tomografía computarizada del tórax y las vías respiratorias antes de la cirugía para excluir el estrechamiento de las vías respiratorias (de la carina), se sugiere la tomografía computarizada multidetector (TCMD) para la evaluación preoperatoria de las vías respiratorias. Las imágenes de TCMD brindan información adicional sobre las estructuras glótica y subglótica, la reconstrucción de las vías respiratorias mediante TCMD derivada de estudios de TC anteriores podría proporcionar una herramienta útil en la evaluación preoperatoria de las vías respiratorias y la planificación de la anestesia para niños con MPS.<sup>35</sup> Frawley et al evaluó el riesgo

anestésico en 17 pacientes con MPS, y mostró una incidencia global de intubación difícil del 25%.<sup>36</sup>

Scaravilli et al en un estudio retrospectivo donde evaluó los factores de riesgo de complicaciones y de intubación difícil en pacientes con MPS tipo I, se incluyeron 54 niños, se analizaron las notas anestésicas de 232 procedimientos (52% radiodiagnósticos, 15% ortopedia, 15% cirugía de oído-nariz-garganta, 10% neurocirugía y 8% cirugía general). Cada paciente se sometió de uno a seis procedimientos, se utilizó anestesia general para 100 (43%). No se registró ninguna muerte, 21 (9%) los procedimientos tuvieron complicaciones respiratorias. Todas las intubaciones planificadas (n = 65) fueron exitosas, 19 (29%) se definieron como difíciles. Todas las intubaciones de emergencia (n = 3) fallaron y fueron rescatadas por vías respiratorias con mascarilla laríngea.<sup>37</sup>

En los niños con síndrome de Hurler, la incidencia de intubación difícil fue del 54% y la de intubación fallida fue del 23%.<sup>38</sup> Los niños con MPS son pacientes de alto riesgo anestésico debido al estrechamiento de las vías respiratorias, distrofia ósea, enfermedad cardíaca y deterioro neurológico. Requieren la colaboración diferentes profesionales como otorrinolaringólogos (ORL), anestesiólogos y cirujanos. La mejor que podemos realizar es la creación de un equipo multidisciplinario. La administración de anestesia debe realizarse solo en centros especializados por anestesiólogos experimentados y personal capacitado.<sup>39</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

Las enfermedades de depósito lisosomal, como la mucopolisacaridosis tipo I se ha considerado como enfermedad rara. En México a partir de 2005 se inició terapia de reemplazo enzimático (TRE) para pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, esta terapia ha prolongado la vida de los pacientes. En la UMAE del hospital General Centro Médico la Raza, específicamente en el servicio de medicina interna pediátrica, acuden los pacientes semanalmente para la administración de TRE. En 14 años de tratamiento, se ha observado el fallecimiento de algunos pacientes con MPS tipo I, de acuerdo con la literatura las causas de muerte son por afectaciones: cardíacas, neurológicas, neumológicas y por complicación de la vía aérea difícil (cuando se realiza un procedimientos quirúrgicos o resonancia magnética), debido a esto, se requiere la administración de anestésicos e intubación endotraqueal. Por tal motivo se realizará este estudio clínico con la finalidad de conocer las causas de muerte de los pacientes con MPS tipo I, de esta manera se podría saber si se debería realizar alguna intervención médica que pudiera ayudar, para eludir complicaciones a temprana edad o por procedimiento quirúrgico, evitando costos por prolongación hospitalaria.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad de depósito lisosomal, causada por la ausencia o deficiencia de la enzima alfa- L iduronidasa, esta deficiencia provoca acumulación progresiva de glucosaminoglicanos en distintos órganos, con daño sistémico, el tratamiento actual es con terapia de reemplazo enzimático o trasplante de medula ósea. Por más de una década hemos observado la muerte de estos pacientes. Por lo tanto, se plantea la pregunta de investigación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la mortalidad de pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo I en la UMAE CM LA RAZA?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar la mortalidad en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo I en la UMAE hospital General Centro Médico la Raza.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Conocer la edad de muerte de los pacientes con MPS tipo I.
- Identificar la causa de muerte por enfermedades neumológicas
- Reconocer la causa de muerte por intervención quirúrgica.
- Identificar la causa de muerte por enfermedades cardiacas.

## **HIPÓTESIS**

No requiere, por tratarse de un estudio retrospectivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Tipo de estudio:** Clínico.

**Características del estudio:** Retrospectivo, Transversal, Descriptivo y observacional.

**Lugar:** UMAE Hospital General Centro Médico La Raza, Servicio de Medicina Interna Pediátrica.

## **POBLACIÓN**

Pacientes de ambos géneros, de edades de un mes hasta 16 años, con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I que fallecieron en la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza". De enero 2010 a enero 2020.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** No requiere dado que se trata de un estudio observacional y se incluirán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes clínicos completos de pacientes pediátricos de 1 mes a 16 años.
- Género masculino y femenino de los pacientes incluidos en los expedientes revisados.
- Diagnóstico confirmado de pacientes encontrados con mucopolisacaridosis tipo I y que fallecieron.

### **Criterios de no inclusión:**

- Expedientes clínicos de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I que no han fallecido.
- Expedientes clínicos de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II y VI.

### **Criterios de exclusión**

Expediente Clínico incompleto

## TIPO DE MUESTRA

Se seleccionará a los pacientes del universo de trabajo que cumplan con los criterios de inclusión

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala de medición
Edad	Cuantitativa	Cantidad de años vividos por un sujeto desde su nacimiento	Se obtendrá del expediente clínico la edad al momento del diagnóstico.	Años	Discreta
Mucopolisacáridos	Cuantitativa	Son polímeros lineales formados por unidades repetidas de disacáridos, Son constituyentes fundamentales de la matriz extracelular, formado parte de macromoléculas denominados proteoglicanos.	Registro en el expediente clínico.	mg/mMol Valores normales	Discreta
Mucopolisacaridosis tipo I	Cuantitativa	Es una enfermedad causada por la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, lo que conduce a la acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglicanos: dermatán y heparán sulfato en una amplia variedad de órganos,	Registrado en el expediente clínico.	nM/ml/hr Valores normales de acuerdo con la edad	Discreta

		que con lleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal.			
Mortalidad	Cuantitativa	Número de defunciones que ocurren por cada 1000 habitantes en un año determinado.	Se obtendrá del expediente clínico, el certificado de defunción.	Endógena Exógena	Continua
Neumopatía intersticial	Cualitativa	Conjunto de enfermedades que provocan la formación gradual de cicatrices en el tejido del pulmón. A nivel histopatológico hay daño alveolar difuso en organización, un patrón inespecífico que sucede en otras causas de lesiones pulmonares no relacionadas con la neumonía intersticial idiopática.	Se obtendrá del expediente clínico la nota de Neuropediatria para saber el tipo de Neumopatía intersticial	Aguda Crónica	Ordinal
SAHOS	Cualitativa	El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño es un trastorno en el cual una persona deja de respirar parcial o totalmente de forma repetida durante el sueño; se caracteriza por episodios recurrentes de colapso parcial o completo de la vía aérea superior, con disminución o cese del flujo de aire, a pesar de	Se buscará expediente clínico la polisomnografía y se obtendrá el tipo de SAHOS.	Apnea Hipopnea	Nominal

		los esfuerzos inspiratorios.			
Hipertensión pulmonar	Cuantitativa	Enfermedad crónica, que se caracteriza por el aumento de la resistencia vascular pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho, que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha.	Se buscará en el expediente clínico la valoración de cardiología y se anotará la presión pulmonar descrita en el ecocardiograma realizado.	Leve: 40 a 54 mmHg Moderada: 55 a 64 mmHg) Grave: > 65 mmHg	Discreta
Enfermedad Pulmonar Restrictiva	Cualitativa	Cualquier enfermedad que afecte la capacidad de inhalar o inspirar. El factor principal es la inhabilidad de expandir el pulmón completamente. El diagnóstico de certeza de una enfermedad restrictiva se hace determinando la Capacidad Pulmonar Total.	Se buscará en el expediente clínico la valoración de neumología pediátrica y este anotada la enfermedad pulmonar.	Presente Ausente	Nominal
Miocardopatía	Cualitativa	Deterioro progresivo de la estructura y la función de las paredes musculares de las cavidades del corazón, esto ocasiona alteraciones de la contracción cardiaca y, como consecuencia, del bombeo de sangre a	Se buscará en el expediente clínico la valoración de cardiología y se anotará en la hoja de datos si existe miocardopatía.	Dilatada Restrictiva Hipertrófica	Nominal

		todo el cuerpo.			
Insuficiencia valvular	Cualitativa	Son enfermedades que afectan el cierre de las válvulas cardíacas.	Se buscará el registro en el expediente clínico de la nota de Cardiología pediátrica y se verificará si existió insuficiencia valvular.	Aórtica Mitral Tricuspídea	Nominal
Insuficiencia tricuspídea	Cualitativa	Es la afección más frecuente de la válvula tricúspide, siendo en su mayoría secundaria a afecciones que determinan sobrecarga del ventrículo derecho.	Se buscará en el registro en el expediente clínico la valoración de Cardiología y se anotará si presento insuficiencia tricuspídea.	Leve Moderada Severa	Ordinal
Insuficiencia Cardíaca	Cualitativa	Estado fisiopatológico y clínico en el cual el corazón es incapaz de aportar sangre de acuerdo con los requerimientos metabólicos periféricos. La característica distintiva es el progresivo remodelado desadaptativo del miocardio. Se inicia a partir de un episodio que produce una disminución en la capacidad de bomba del corazón y, en consecuencia,	Se buscará en el registro del expediente clínico, la nota de Cardiología para saber si existió insuficiencia cardíaca.	Aguda Crónica	Ordinal

		compromete la capacidad de los ventrículos de llenarse y bombear sangre de manera satisfactoria.			
Procedimientos quirúrgicos	Cualitativa	Intervenciones realizadas por un cirujano para solucionar o mejorar la calidad de vida ante cualquier trastorno o enfermedad que padezca el paciente, que suelen realizarse bajo anestesia.	Se buscará en el expediente clínico si se realizó algún procedimiento quirúrgico.	Presente Ausente	Nominal
Vía aérea difícil	Cualitativa	Aquella situación clínica en la cual un anestesiólogo con entrenamiento convencional experimenta dificultad para la ventilación de la vía aérea superior con una mascarilla facial, dificultad para la intubación traqueal o ambas.	Se buscará en el expediente clínico la nota del servicio de anestesia y se anotará si en alguna intervención quirúrgica realizada, fue difícil la vía aérea.	Mallampati: I II III IV	Ordinal

## MÉTODOLOGÍA

1.-Este estudio se realizará en la UMAE hospital General Centro Médico La Raza servicio de medicina interna pediátrica, se buscará el expediente de pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I y fallecidos en el periodo comprendido de enero 2010 a enero 2020.

2.- Se llenará la hoja de captura de datos (Anexo 1)

3.- Se analizarán los datos

4.- Se presentará en gráfica los resultados.

5.- Se harán conclusiones pertinentes de la investigación.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos obtenidos se concentrarán en una base de datos con el programa office Excel 2010, la estadística descriptiva se realizará mediante porcentajes, frecuencia, medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la distribución de cada una de las variables, utilizando el programa SPSS versión 22.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente protocolo se someterá a su aprobación y análisis por el comité local de Investigación en salud, de esta sede hospitalaria.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones, incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para la investigación con seres humanos, en México cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la Salud y protección de los datos personales. El presente protocolo se apega a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de los datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o claves que solo los investigadores identifiquen, para brindar la

seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad. El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en Salud: título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Selección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como sin riesgo, por lo que no requiere consentimiento informado, pero sí de una carta compromiso de responsabilidad y confidencialidad por el uso de los datos de los expedientes físicos y/o electrónicos para obtener el dictamen favorable por el Comité de ética Institucional.

**Beneficios:** Este estudio pretende conocer la causa de mortalidad en pacientes pediátricos con mucopolisacaridosis tipo I y así se podría saber si se puede evitar o prolongar la vida de estos pacientes. Al ser un estudio retrospectivo los pacientes incluidos no serán beneficiados.

### **CONFLICTO DE INTERESES**

No existe ningún conflicto de intereses personal o económico

### **RECURSOS**

#### **HUMANOS:**

Investigador responsable: Dra. María Eugenia Vega Ramírez, médico del servicio de medicina interna pediátrica, encargada de la clínica de mucopolisacaridosis tipo I.

Investigador asociado: Dra. Irma Juanita Millán Esqueda, médico residente de tercer año de la especialidad de Pediatría Médica.

#### **MATERIALES:**

1.- Expedientes clínicos.

2.- Hojas de recolección de datos

3.- Computadora.

**FINANCIEROS:**

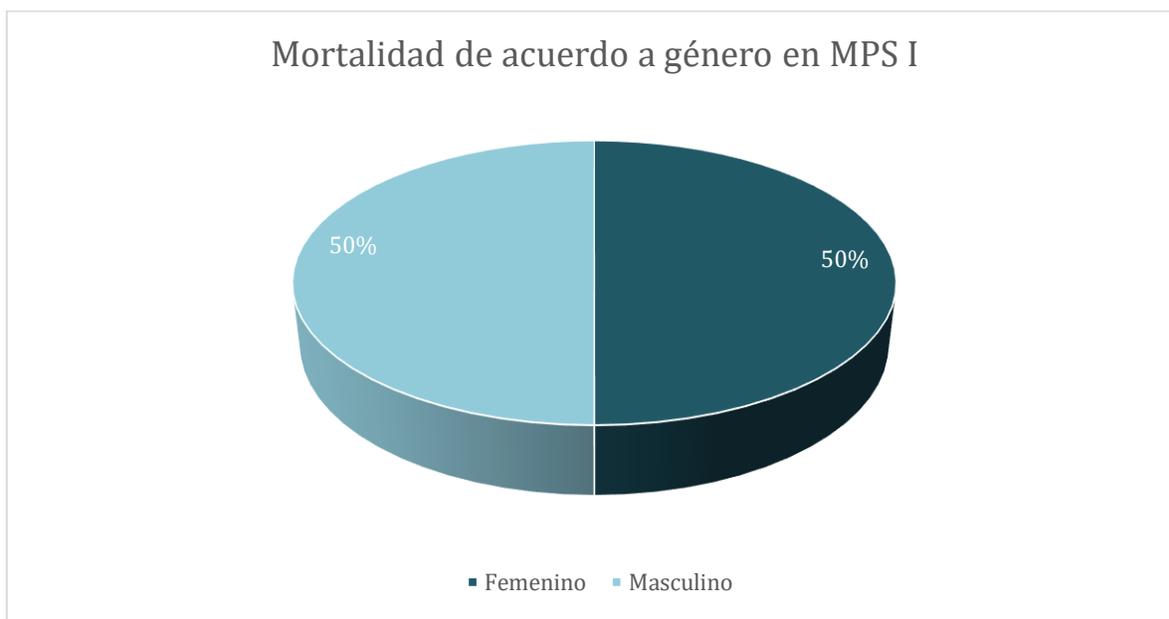
**Recursos propios del investigador.**

No se requiere ningún tipo de financiamiento externo.

## RESULTADOS.

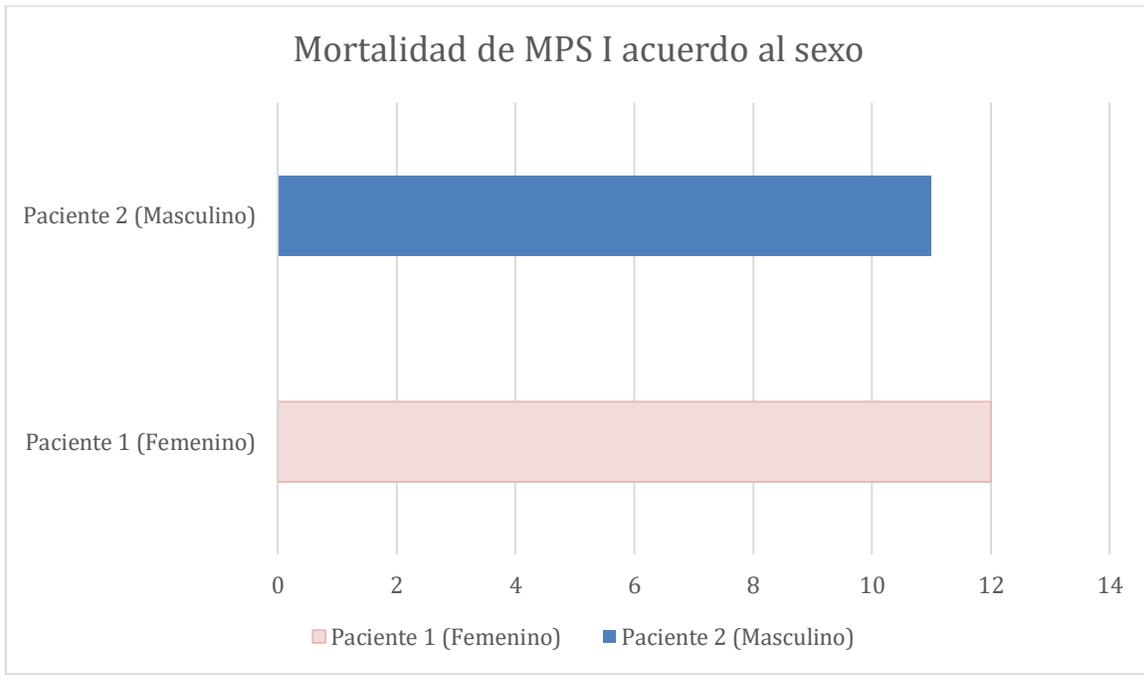
Se revisaron los expedientes clínicos de 7 pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo I en el periodo comprendido de enero 2010 a enero 2020 en el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico La Raza, del total de los pacientes con este diagnóstico 2 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, el 50% corresponden al género femenino (1) y 50% género masculino (1). Ver Gráfica 1

GRÁFICA 1



En relación con la edad de muerte de los pacientes fue del sexo masculino a los 11 años y del femenino a los 12 años. Ver gráfica 2

GRÁFICA 2



En esta tabla se puede ver que la causa de la muerte fue por sepsis secundaria apendicetomía complicada (paciente1) e intubación de vía aérea difícil (paciente 2)

**TABLA 1 CAUSAS DE MUERTE EN PACIENTES CON MPS TIPO I**

Pacientes	Causa de muerte
1	Sepsis secundaria a apendicectomía complicada.
2	Intubación de vía aérea difícil.

En esta tabla se aprecia que el paciente 1 inició TRE a los 3 años con duración de 8 años y falleció a los 11 años por sepsis. Ver tabla 2.

**TABLA 2: EDAD Y CAUSA DE MUERTE DEL PACIENTE 1**

Paciente	Edad de inicio de TRE	Tiempo de tratamiento con TRE	Edad de muerte	Causa de muerte
1	3 años	8 años	11 años	Sepsis

En la siguiente tabla se puede observar que el paciente 2, inició TRE a los 8 años, durante 4 años y falleció a los 12 años por vía aérea difícil cuando se iba a realizar la adeno-amigdalectomía. Ver tabla 3

**TABLA 3: EDAD Y CAUSA DE MUERTE DEL PACIENTE 2**

Paciente	Edad de inicio de TRE	Tiempo de tratamiento o con TRE	Edad de muerte	Causa de muerte
2	8 años	4 años	12 años	Vía aérea difícil

## **DISCUSIÓN.**

La mucopolisacaridosis I (MPS I), es una enfermedad de depósito lisosomal, por la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa, su déficit ocasiona la acumulación de sustratos a nivel intracelular, en los tejidos u órganos. Esto trae consigo que las manifestaciones sean multisistémicas. La muerte ocurre por enfermedad obstructiva de la vía aérea, infecciones respiratorias, complicaciones cardíacas, mielopatía a causa de hiperextensión de cuello que se realiza durante la anestesia de algún procedimiento quirúrgico y vía aérea difícil.

Este trabajo nos brinda información de pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, que fallecieron en un lapso comprendido de 10 años. En el servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE CM La Raza.

En este estudio se incluyeron 2 pacientes, que representa 28.5% (2), se encontró que tanto el género masculino y femenino tienen un 50%. En cuanto a las edades de fallecimiento fueron de 11 y 12 años por causas médicas (sepsis y vía aérea difícil).

El paciente 1, masculino de 11 años de edad, recibió tratamiento con reemplazo enzimático durante 8 años semanal, presentaba daño neurológico severo, por ésta causa sus familiares no se percataron que tenía dolor abdominal, posteriormente acudieron al servicio de urgencias de la UMAE HGGGCM La Raza, dónde fue valorado por el servicio de cirugía pediátrica, refiriendo que el paciente presentaba apendicitis complicada (peritonitis), recibió tratamiento quirúrgico (apendicectomía), se dejó penrose, doble esquema antimicrobiano y permaneció hospitalizado durante 15 días y falleció por sepsis .

Paciente 2: (femenino) de 12 años, recibió tratamiento con reemplazo enzimático durante 4 años, ella presentaba Síndrome de apnea del sueño severo, por esta razón fue valorada por el servicio de otorrinolaringología pediátrica, refiriendo que era candidata a la realización de adenoamigdalectomía, por lo que se programó para este procedimiento quirúrgico, durante a la intubación endotraqueal tenía una vía área difícil, presentó paro cardiorrespiratorio irreversible y falleció. La

intubación de vía aérea difícil que presento este paciente es similar a lo descrito Scaravilli et al.

Por lo anterior descrito es importante considerar que los pacientes con MPS tipo I (Hurler) presentan daño neurológico grave, es difícil conocer el grado de dolor ante un padecimiento como la apendicitis, cualquier cambio en su comportamiento deberán ser valorados por su médico tratante. Cuando sea necesaria una intervención quirúrgica deberá ser enviado al servicio de anestesiología con experiencia en manejo de la vía aérea difícil, por el riesgo de mortalidad.

## **CONCLUSIONES.**

La mortalidad en los pacientes con MPS tipo I en la UMAE del HGGGGCM la Raza fue de 2 pacientes en 10 años.

La mortalidad abarco el género masculino ( 1 ) y femenino ( 1 ).

Las edades comprendidas de muerte fueron de 11 y 12 años.

No hubo causa de muerte relacionados por problemas neumológicos y cardiacos

Las causas fueron sepsis secundaria por una apendicitis complicada e intubación de vía área difícil.

Es importante que los médicos pediatras de segundo y tercer nivel de atención envíen a los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I, que requieran alguna intervención quirúrgica al servicio de anestesiología con experiencia en intubación de vía aérea difícil, por el riesgo de mortalidad.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Alvear C, Barbosa M, Grijalva. Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacáridos en Cartagena de indias. *Revista de ciencias biomédicas. Colombia.* 2013; 4 (1): 152-158.
2. Campos D, Monaga M. Mucopolisacáridos tipo I: conocimiento actual sobre los mecanismos fisiopatológicos. *Metab. Dis. cerebro.* 2012; (27) : 121-129.
3. Muenzer J, Wraith JE, Clarke. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics.* 2009; (123):19–29.
4. Muñoz M, Bay L, Sánchez L, Van Kuijck M, Ospina S, Cabello J, Martins A. Clinical manifestations and treatment of mucopolysaccharidosis type I patients in Latin America as compared with the rest of the world. *Inher Metab Dis.* 2011; (34):1029–1037.
5. Neufeld E, J. Münzer: Scriver C, Beaudet A, Valle D, Sly W, eds. *El metabolismo y bases moleculares de la enfermedad hereditaria.* 8th ed. Nueva York. McGraw-Hill; 2001; 3421-3452.
6. Cimaz R, Vijay A, Hease C, Coppa G, Bruni S, Wraight T. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: A serie of 13 patients with Schei syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2006; (24):196-202
7. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalencia de trastornos de almacenamiento lisosomal. *JAMA.* 1999; (28):249-254
8. Nelson J. Incidencia de las mucopolisacaridosis en el norte de Irlanda. *Hum Genetics* 1997; (101):355-358.
9. Pinto R, Caseiro C, Lemos M, et al. Prevalencia de enfermedades lisosomales y de almacenamiento en Portugal. *Eur J Hum Genet.* 2004; (12):87-92.
10. Poorthuis B, Wevers R, Kleijer W, et al. La frecuencia de las enfermedades de almacenamiento lisosomal en los Países Bajos. *Hum Genet.* 1999; (105):151-156.
11. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Detección selectiva de 10.000 pacientes brasileños de alto riesgo para la detección de los errores innatos del metabolismo. *Eur J Pediatric.*1997; (156):650-654.
12. Guigliani, R. Mucopolysaccharidosis from understanding of treatment; a century of discoveries. *Genetics and molecular Biology.* 2012; (35) 924-931.

13. Thomas JA, Beck M, Clarke JT, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inherit Metab Dis* 2010; (33):421–427.
14. Verhulst K, Artiles-Carloni L, Beck M, et al. Source document verification in the Mucopolysaccharidosis Type I Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; (21):749–752.
15. Arn P, Wraith JE, Underhill L. Characterization of surgical procedures in patients with mucopolysaccharidosis type I: findings from the MPS I Registry. *J Pediatr*. 2009; (154):859–64.
16. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr*. 2012; (171):911–919.
17. Baldo G, Mayer FQ, Burin M, Carrillo Farga-J, U Mate, Giugliani R. Recombinantes que sobre expresan las células encapsuladas deficiencia de la enzima correcta alfa-L-iduronidasa humana en Mucopolisacaridosis tipo I. 2011; (195):323-329.
18. Dickson PI, Hanson S, McEntee MF, Vite CH, Vogler CA, Mlikotic A, Chen AH, Ponder KP, Haskins ME, Tippin BL, Le SQ, Passage MB, Guerra C, Dierenfeld A, Jens J, Snella E, Kan SH, Ellinwood NM . Early versus late treatment of spinal cord compression with long-term intrathecal enzyme replacement therapy in canine mucopolysaccharidosis type I. *Mol Genet Metab* 2010; (101):115–122.
19. Sánchez LM, del Ángel E, Dominguez LA. Mucopolisacáridos I. Manejo y vigilancia de tres casos. *Rev Med Int Mex Seguro Soc*. 2012; 50 (2):197-201.
20. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapoport DM, Berger KI, Swiedler SJ, Kakkis ED, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (Iaronidase) *J Pediatr*. 2004; (144):581–588.
21. Sandoval AM, González M, Márquez Gutiérrez MA, Ortiz M, Rodríguez L. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica. CENETEC 2010 IMSS-338-10.
22. Hopkin RJ, Grabowski GA. Fauci A, Kasper D, Braunwald E. Lysosomal storage diseases. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York. McGraw Hill; 2005: 2452-2456.

23. Aguirre FJ, Aldamiz-Echeverría LA, Dalmur SJ, González GL, González MA, Pérez LJ, Ruiz GM, Guía clínica de la mucopolisacaridosis tipo I. *Acta pediátrica española*. 2014; (72): S1-S20.
24. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, Poe MD, Escolar ML. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12 (1):32.
25. Kenneth IB, Simone CF, Gingliani R, Hardy AK, Sheng LK, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward AS, Rapaport MD, Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J. Inherit Metabolic disease*, 2013:201-210.
26. Lin SP, Shih SC, Chuang CK, et al. Characterization of pulmonary function impairments in patients with mucopolysaccharidoses. Changes with age and treatment. *Pediatric Pulmonology*. 2014;49 (3):277-84.
27. Saturnino S, López L, González L, Domínguez J, Hipoacusia y problemas de la vía aérea en niños con mucopolisacaridosis. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2011: 411-17.
28. Minke HR, Jaap JB, Anibh MD, Simon AJ, H van der Lee J, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara, Parini R. Enzyme replacement therapy and hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis tipe I: results of a European consensus procedure. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2011:2-9.
29. Wynn R MD, Path FR, Hahn S, Patterson MC, Mucopolysaccharidoses: Complications and management. *UpToDate*. 2016.
- 30.- Sanz LY, Guijarro GT, Sánchez VV. Inventario de Desarrollo Battelle como instrumento de ayuda diagnóstica en el autismo. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría*. 2007, XXVII, (100):303-317.
31. Jury Hernández. Compromiso respiratorio en mucopolisacáridos. *Neumol Pediatr*. 2013; 8 (1):27-33.
32. Sánchez SL, Camarena RJ, Méndez VS, Siller GP. Anestesia en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I: Nuestra experiencia. *Resúmenes XII Simposio Latinoamericano de Enfermedades de Depósito Lisosomal*. Uruguay. (15):129-30.
33. Tulebayeva A, Sharipova M, Boranbayeva R. Respiratory Dysfunction in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA and VI. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 135(1):73-79.

34. Moretto, A., Bosatra, M. G., Marchesini, L. Anesthesiological risks in mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*.2018.44:(S2).
35. Scaravilli, Zanella A, Ciceri V, Bosatra M, Flandoli. Safety of anesthesia for children with mucopolysaccharidoses: A retrospective analysis of 54 patients. *Paediatric Anaesthesia*, 22 Apr 2018, 28(5):436-442.
36. Rodríguez R, De León B. Mucopolisacaridosis tipo I con desenlace fatal durante un evento anestésico. Informe de un caso anatomopatológico. *Acta Pediatr Mex*. 2008; 29(6):315-8.
37. Walker R, Belani K, Braunlin E, Bruce I, Hack H, Rowe R, Solanki Valdemarsson B. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36(2):211-9.
38. Bianchi P, Gaini R , Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018, 44 (Suppl 2):127-137.
39. Concetta M, Novello L , Pitino S , Raiti C , Murabito P, Stimoli F . Anesthetic Management in Mucopolysaccharidoses. *ISRN Anesthesiology* 2013, 1-10.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

#### MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE HURLER (MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN LA RAZA

1. NO. PROGRESIVO

2. EDAD

3. EDAD DE FALLECIMIENTO

4. CAUSA DE MUERTE

---

---

---

---

VARIABLE	PRESENTE	AUSENTE	OBSERVACIONES
SAHOS			
NEUMOPATÍA INTERSTICIAL			
HIPERTENSIÓN PULMONAR			
ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA			
MIOCARDIOPATÍA			
INSUFICIENCIA MITRAL			
INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA			
INSUFICIENCIA CARDIACA			
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS			
VIA AEREA DIFÍCIL			

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**UMAE**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

### **MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE HURLER (MPS TIPO I) EN LA UMAE CMN LA RAZA**

El presente trabajo 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, no implica riesgo para el paciente por lo que es categoría I. Investigación sin riesgo y se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.