



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“MECANICA VENTRICULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
HURLER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO DE ENERO DE 2009 A MARZO DE 2018”**

PRESENTA:  
**DRA. KARLA FELICIA MARTÍNEZ MEDINA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

TUTOR:  
**DRA. LAURA CAMACHO REYES**

CO-TUTOR  
**DR. LUIS MATEO CARBAJAL RODRÍGUEZ**

ASESORES METODOLOGICOS  
**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**





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).

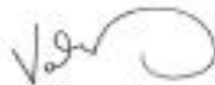
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TITULO DE LA TESIS

MECANICA VENTRICULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HURLER EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO DE 2009 A MARZO DE 2018



DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ALFONSO CORONA VILLALOBOS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA



DRA. LAURA CAMACHO REYES  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLOGICO



FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO  
ASESOR METODOLOGICO

## **DEDICATORIA**

A dios por permitirme seguir viviendo para seguir esforzándome y dedicarme a esta profesión maravillosa la cual me ha brindado tantas y tantas satisfacciones.

A mis padres, porque a pesar del paso de los años continúan brindándome su apoyo incondicional, en especial a mi madre, la Sra. María del Refugio Medina Negrete, que ha luchado junto a mí en cada paso que he avanzado durante toda mi vida, sin ella y sin su amor y comprensión jamás habría logrado lo que ahora soy, porque sembró en mí la semilla de la responsabilidad, el amor por lo que hago, la disciplina y la pasión con la que día a día hago mi trabajo.

Gracias Madre por ser parte importante de mi vida, por darme la vida y por ser ese ser excepcional que eres, me faltan muchas palabras para agradecerte a ti y a mi padre el señor Félix Martínez Trochet por todo su apoyo. Este trabajo es también de ustedes, porque fueron parte fundamental para que lo lograra. Gracias infinitas.

A mi hija Grecia que ha estado en parte importante del proceso desde mi formación como profesional de salud, desde que estuviste en mi vientre acompañándome en mi aprendizaje, superamos momentos muy difíciles y complejos, pero sigues apoyándome incondicionalmente, gracias por ser un motor muy grande en mi vida.

A mis hermanas por ser parte de mi vida, por su apoyo en momentos difíciles, las quiera mucho a ustedes y a sus hijos.

Un especial reconocimiento a la Dra. Laura Camacho Reyes, mi maestra, a quien considera una amiga, quien me enseñó y guió en esta etapa de mi formación, a nivel profesional y personal, con mucha admiración y profundo respeto le dedico éste trabajo. A todas mis maestras que participaron en mi formación como cardióloga pediatra, al Dr. Héctor Osnaya Martínez, un gran ejemplo de dedicación, compromiso y conocimiento, gracias por brindarme tantas y tantas enseñanzas.

A mi segunda casa, el Instituto Nacional de Pediatría, a quien llevo en el corazón, con gran respeto, aplicando el conocimiento aprendido cada día en mí ejercer para con mis pacientes. A mis pacientes quienes han sido siempre abiertos a la enseñanza en todo momento, por ustedes y para ustedes seguiré siendo cada día mejor. Gracias desde el fondo de mi corazón.

## INDICE GENERAL

MARCO TEORICO.....	5
INTRODUCCIÓN .....	5
ANTECEDENTES .....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
JUSTIFICACION .....	20
OBJETIVOS .....	21
MATERIAL Y MÉTODOS .....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	23
TABLA DE VARIABLES .....	24
ANALISIS ESTADISTICO .....	26
RESULTADOS.....	29
DISCUSION.....	40
CONCLUSION .....	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	44
BIBLIOGRAFIA .....	48

## MARCO TEORICO

### INTRODUCCIÓN:

Los errores innatos del metabolismo se refieren a las enfermedades que se caracterizan por alteraciones clínicas secundarias a defectos enzimáticos, produciendo un acúmulo lisosomal de diversos tipos de glucosaminoglucanos, provocando consecuentemente síntomas progresivos en todos los órganos y sistemas. Por lo tanto, son enfermedades multisistémicas que requieren un enfoque multidisciplinario para su tratamiento y manejo adecuado.

Representan por sí mismas un reto en el diagnóstico temprano, sobre todo porque no necesariamente se manifiestan a temprana edad, de ahí la importancia de poderlas identificar y diagnosticar de forma oportuna.

En el presente trabajo se describirá el compromiso cardiaco en la enfermedad de Hurler, abarcando desde su clasificación, presentación clínica, diagnóstico y tratamiento.

## ANTECEDENTES

### CLASIFICACIÓN:

Las mucopolisacaridososis en general se pueden clasificar según la enzima alterada y también acorde con la gravedad de los síntomas.

La mucopolisacaridososis tipo I o también denominada enfermedad de Hurler, se va a subdividir en 3 tipos IH Hurler, IS Scheie, y IH/S Hurler-Scheie, los tres subtipos tienen como enzima deficiente la alfa-1-iduronidasa, generando acúmulo de dermatan y heparan sulfato, ubicada en el locus cromosómico 4p16.3.

La mucopolisacaridososis tipo II o también denominada enfermedad de Hunter, tiene como enzima deficiente la iduronato sulfatasa, generando acúmulo de dermatan y heparan sulfato, ubicada en el locus cromosómico Xq28.

La mucopolisacaridososis tipo III o también denominada enfermedad de SanFilippo, se va a subdividir en 4: A, B, C y D; en la A el déficit enzimático es heparan-n-sulfatasa, la subtipo B el déficit es la alfa-n-acetil-alfaglucosaminidasa, la tipo C con déficit de alfa-glucosaminida acetiltransferasa y por último la tipo D consiste en déficit de n-acetilglucosamina 6-sulfatasa. Todas las descritas generan acumulo de heparan sulfato, teniendo como locus cromosómicos afectados: la A: 17q25.3, B: 17q21, C: 8p11.1 y D: 12q14.

La mucopolisacaridososis tipo IV o también denominada enfermedad de Morquio, se subdivide en 2 subtipos: A y B. En el subtipo A, el locus cromosómico es 16q24.3, así mismo existe déficit enzimático de galactosa-6-sulfatasa y en el B el locus cromosómico es 3p21.33 teniendo déficit de alfa-galactosidasa. En la subtipo A hay acumulo de keratan sulfato y condritin-6-6-sulfato. En el subtipo B se acumula únicamente keratan sulfato.

La mucopolisacaridososis tipo VI o también llamada enfermedad de Maroteaux tiene como enzima deficiente a la arylsulfatasa B, generando acumulo de dermatan sulfato con locus cromosómico en el 5q13-q14.

La mucopolisacaridosis tipo VII o también llamada enfermedad de Sly tiene como enzima deficiente a la alfa-glucuronidasa, generando acumulo de dermatan, heparan sulfato, condritin 4 y 6 sulfato, con locus cromosómico el 7q21.11.

Por último, la mucopolisacaridosis tipo IX tiene como enzima deficiente a la alfa-hialuronidasa, con acumulo de ácido hialurónico, la cual tiene su locus cromosómico el 3p21.2-p21-3.

A continuación, describiremos con detalle la mucopolisacaridosis tipo I; desde su diagnóstico, síntomas y tratamiento, objetivo de este trabajo.

### MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I:

La mucopolisacaridosis tipo I tiene herencia autosómica recesiva, caracterizada por deficiencia en L-alfa-irudonidasa, una enzima implicada en la degradación de glucosaminoglucanos, heparan sulfato y dermatan sulfato. El espectro de enfermedades varía acorde a su severidad, su prevalencia varía según las distintas áreas geográficas siendo de 1:111000 a 1:84000 nacidos vivos que representa el 22% de todas las mucopolisacaridosis.

Dependiendo del grado de déficit de actividad enzimática la enfermedad de Hurler se subdivide en: Hurler, Scheie y Hurler-Scheie. Hurler (H), es la forma más grave, representa el 43.5% de los tres subtipos, teniendo como esperanza de vida corta ya que la causa de muerte en estos niños es debida a obstrucción o infección de las vías respiratorias y complicaciones cardiacas hasta un 70%, lo que puede generar la muerte alrededor de los 10 años. En el caso de la tipo Scheie ésta es la forma más atenuada, representando el 21.7% de la tipo I, con una esperanza de vida mayor a la previa de hasta 20 años, y por último la tipo Hurler-Scheie es la forma intermedia de la enfermedad, representando el 34.8% de los subtipos, con una esperanza de vida parecida a la forma atenuada.

En relación al fenotipo de la enfermedad se sabe que en estos pacientes los rasgos faciales son toscos e incluyen nariz aplanada, labios engrosados, macroglosia, alteración en la forma de los dientes, implantación baja de pabellones auriculares,



macrocefalia con frente prominente, hipertrichosis, piel gruesa y cuello con pobre longitud.

La enfermedad cardiaca miocárdica y valvular está presente en todas las formas de enfermedad de Hurler, con mayor frecuencia en aquellos pacientes que tienen la forma más severa de la enfermedad (H), comparado con aquellos que tienen la forma más atenuada, es decir tipo Scheie. Es estimado que el 60% del tipo más grave de la enfermedad desarrollan alteraciones cardiacas y valvulares.

El engrosamiento miocárdico y de las válvulas es un denominador de todas las formas de mucopolisacaridosis tipo I. Algunos pacientes también desarrollan hipertensión sistémica y/o pulmonar asociada. La muerte por falla cardiaca congestiva se presenta en pacientes con Hurler severo y en el caso de la enfermedad atenuada o intermedia de forma ocasional, puede llegar a requerir reemplazos valvulares en etapa adulta sobre todo asociado a insuficiencias severas de las mismas. En el caso de las dimensiones cardiacas en las mucopolisacaridosis tipo I aumentan su diámetro generando miocardiopatía dilatada, lo cual ensombrece el pronóstico a corto y mediano plazo.

En estudios realizados se ha observado que sin tratamiento los pacientes pueden tener los primeros cambios a partir de los 6 a 10 meses de edad, siendo las afecciones valvulares a nivel mitral y aórtico, sobre todo con regurgitación mitral progresiva, esto es debido a una disminución en la elasticidad valvular por aumento en los depósitos de glucosaminoglucanos lo que genera un tejido elongado. La mayoría de los mecanismos que causan dicha afección valvular son desconocidos, solo se postula una hipótesis en la cual se sugiere que existe una proteína que degrada la matriz extracelular, generando remodelación cardiaca, con sustitución de tejido miocárdico por tejido fibroso, culminando como ya se mencionó en tejido no funcional.

En relación al compromiso cardiaco del miocardio en la enfermedad de Hurler, el acumulo de sustancias en el corazón ocasiona un engrosamiento importante en las paredes ventriculares hasta en un 80% de los casos, sin que necesariamente haya

hipertrofia de los miocardiocitos. Dicho engrosamiento o hipertrofia puede causar la muerte hasta en el 70%, siendo la hipertrofia más severa la que se produce en el subtipo Hurler, sobre todo aquella que compromete los tractos de salida de los ventrículos.

Dentro del corazón humano, el exceso de glucosaminoglucanos también se asocia con válvulas cardíacas engrosadas. En otros estudios relacionados a las alteraciones valvulares se detectaron alteraciones ecocardiográficas en el 93%, de los cuales el 57% tuvieron auscultación anormal sugestiva de regurgitación valvular, y el 21% presentaron además síntomas cardiovasculares. Dentro de los hallazgos ecocardiográficos hubo engrosamiento de la válvula mitral con disfunción de la misma, es decir, insuficiencia, estenosis o lesión doblelo cual representó el 60.8% dentro de los pacientes con afección cardíaca, por último, engrosamiento de la válvula aórtica con regurgitación estuvo presente 35.8% de los pacientes, es decir, la válvula cardíaca mayormente afectada fue la válvula mitral. En valoraciones ecocardiográficas en estudios en Tailandia publicados el porcentaje de pacientes con afecciones valvulares fue del 86% por lo que es una afección frecuentemente esperada en este tipo de pacientes con la forma más severa de la enfermedad.

Por otro lado, no menos importante, la evaluación de la función cardíaca en dichos estudios demostró reducción progresiva de la fracción de eyección y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, en los corazones de pacientes con diagnóstico temprano entre los 6 y 8 meses de edad, lo cual representó el 21.7% del total de los paciente. No olvidemos que todo lo anterior demostrado en aquellos pacientes en quienes no se realizaba aún terapia de reemplazo enzimático. Lo anterior es de suma importancia debido a que entre más pronto tengamos manifestaciones de la enfermedad nos habla de la mayor agresividad de la misma.

En lo que respecta al estudio de pacientes con terapia de reemplazo enzimático, al inicio de la terapia se identificaron puntajes z score  $>2$  para el índice de masa ventricular izquierda (IMVI) y el espesor del tabique interventricular en la diástole (IVSd), representando el 46% de los pacientes; en relación a la enfermedad cardíaca valvular el 86% la tenían tomando en consideración al momento del diagnóstico aún sin el inicio de la terapia. Después de la ERT (terapia de reemplazo

enzimático), la puntuación media del espesor del tabique interventricular en la diástole disminuyó significativamente, de 3.87 a 2.57 ( $p=0.016$ ); al final, los puntajes z score, tanto para el IMVI como para el IVSd disminuyeron significativamente ( $p>0.01$ ). Sin embargo, la condición de regurgitación valvular o estenosis no mostró mejoría a pesar de la ERT.

Por lo anterior, el estudio concluyó que la terapia de reemplazo enzimático demostró ser una terapia eficaz para reducir la hipertrofia cardíaca, con mejores resultados observados cuando la ERT se inició en una edad temprana, sin embargo, tuvo poco impacto en la enfermedad cardíaca valvular. (38)

Con respecto a la afección respiratoria por mucopolisacaridosis tipo I, se encuentran las siguientes: el síndrome restrictivo, disnea, infecciones de vías respiratorias bajas, insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. En relación a la presión pulmonar se ha observado en mediciones ecocardiográficas, una reducción en el tiempo de aceleración/relación de tiempo de eyección de la arteria pulmonar, esto a partir de 6 meses de edad, lo que sugiere que la resistencia vascular pulmonar suele ser progresiva. Dicho aumento en la resistencia vascular pulmonar progresa a hipertensión pulmonar en hasta el 36% de los pacientes, causando muertes registradas por crisis de hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho, debido a la fuerte asociación de acumulo de dermatan sulfato con la presencia de hipertensión pulmonar ( $p=0.0006$ ). (37)

#### DIAGNÓSTICO:

Ante la sospecha clínica, la primera prueba a determinar es glucosaminoglucanos en orina; puede ser una muestra aislada, aunque en la mucopolisacaridosis tipo III el resultado puede ser negativo, por lo que se sugiere que deberá realizarse muestra de orina de 24 horas. Si los glucosaminoglucanos se encuentran elevados, se puede proceder a cuantificar la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos, aunque la técnica más idónea es la Dryed Blood Spots que es una técnica fluorimétrica en gota de sangre seca; una actividad enzimática menor al 10% es muy sugestiva de

MPS y entre 1 y 2% es diagnóstica de la misma. Posteriormente, sigue el diagnóstico genético para establecer el sitio de la mutación.

#### TRATAMIENTO:

El tratamiento en las diversas formas de mucopolisacaridosis, debe incluir un tratamiento específico, según el tipo de deficiencia enzimática demostrada, por ejemplo, la terapia enzimática dirigida y/o trasplante de médula ósea. Así mismo, un tratamiento dirigido a las diversas manifestaciones clínicas por afecciones multisistémicas asociadas.

En relación al acumulo de glucosaminoglucanos a nivel respiratorio existe también depósitos de glucosaminoglucanos en el árbol pulmonar incluyendo depósitos en el sistema micro vascular lo cual genera aumento en la presión por reducción en su diámetro siendo un factor desencadenante de hipertensión arterial pulmonar, síndrome de apnea obstructiva del sueño, lo anterior con necesidad de equipos para mejorar la oxigenación como lo es el BIPP y/o CIPAP, además de oxígeno intradomiciliario.

Por otro lado, se producen infecciones respiratorias altas y otitis media recurrentes, culminando en hipoacusia de transmisión, por lo que se recomiendan adenoamigdalectomía y colocación de tubos de drenaje transtimpánico para mejorar estos síntomas.

La afectación del parénquima pulmonar generará hipertensión arterial pulmonar y deformidades torácicas (tórax en quilla) que disminuirán la función pulmonar, poniendo en riesgo al paciente de sufrir neumonías recurrentes y la necesidad de oxígeno suplementario, por lo que la fisioterapia pulmonar será imprescindible en este tipo de pacientes.

En relación a los problemas cardiológicos, la esperanza de vida de muchos pacientes es limitada a causa de las manifestaciones cardíacas. Por lo tanto, es importante la profilaxis antibiótica de endocarditis ante procedimientos invasivos, como las extracciones dentales y/o cirugías mayores, en caso de insuficiencia

cardiaca se deberán dar el manejo necesario para mejorar el estado hemodinámico del paciente con medicamentos anticongestivos. Además, debido a las complicaciones valvulares algunos casos requieren cirugía cardiovascular, y/o prótesis valvular, así mismo seguimiento por el cardiólogo pediatra de forma periódica en el caso de la edad pediátrica y posteriormente seguimiento con el cardiólogo de adultos.

El trasplante de médula ósea se ha realizado en todos los tipos de mucopolisacaridosis, sin embargo, se ha demostrado el mayor beneficio en los pacientes afectados tipo I o síndrome de Hurler en los cuales es el tratamiento de elección, cuando sean menores de 2-3 años, siempre y cuando tengan un coeficiente intelectual mayor a 70 y en el caso de la tipo II cuando se realiza antes del año de edad y sin afección neurológica ya presente. Se pueden emplear tanto células madres provenientes de médula ósea, como sangre de cordón umbilical.

En la mucopolisacaridosis tipo I la terapia de sustitución enzimática no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que no es efectiva en el depósito a dicho nivel del glucosaminoglucanos. Algunos pacientes pueden requerir pre medicación con antihistamínicos, paracetamol y ocasionalmente, corticoides de 30 a 60 minutos antes de la infusión, la enzima es Lirondas a dosis de 100 unidades por kilo por semana, intravenosa, administrado en solución salina a lo largo de 3-4 horas aumentando paulatinamente la velocidad de la infusión. Dentro de los efectos adversos de dicho medicamento los más frecuentes son: fiebre, rash cutáneo, dificultad respiratoria, y existen casos aislados de choque anafiláctico

#### SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD:

El seguimiento de los pacientes requiere como se ha mencionado de manera multidisciplinaria a largo plazo. Es conveniente que este seguimiento se realice en centros con experiencia en este tipo de enfermedades. Dicho seguimiento periódico tiene como objetivos monitorizar la evolución del paciente, anticiparse a la aparición de complicaciones y prevenirlas si es posible; corregir las disfunciones que vayan apareciendo y evaluar la efectividad de los tratamientos aplicados. En el caso de

aquellas mucopolisacaridosis en donde no hay resultados efectivos con el tratamiento, se sugiere el seguimiento y tratamiento de las complicaciones a largo plazo.

Se deben incluir estudios para evaluar los distintos órganos, en cuanto a lo cardiológico se refiere se deberán realizar ecocardiogramas, electrocardiogramas y tele de tórax, a nivel respiratorio se debe medir la capacidad vital, volumen pulmonar, capacidad pulmonar total, por mencionar algunas de las más importantes. Por supuesto, siempre agregar a dichas evaluaciones niveles de actividad enzimática.

Por lo anterior hablaremos a continuación del estudio de la mecánica ventricular lo cual nos atañe en este trabajo.

#### ESTUDIO DE LA MECÁNICA VENTRICULAR:

Habiendo hablado en relación a la mucopolisacaridosis tipo I y el compromiso cardiaco de la misma, proseguimos a describir lo relacionado a la evaluación de la mecánica ventricular que es la finalidad de este trabajo.

El ecocardiograma es un estudio no invasivo, que permite obtener por medio de un transductor imágenes en tiempo real, velocidades de la sangre, flujo, y gradientes a través de sus distintas modalidades que incluyen: Modo M, pulsado bidimensional, Doppler pulsado, Doppler color, Doppler tisular, Strain y Strain rate. Dichas modalidades generan información complementaria para un diagnóstico temprano de disfunción subclínica miocárdica.

En los últimos años, además de evaluar la función ventricular, se han agregado técnicas que evalúan la función del miocardio, específicamente tales como: Doppler tisular, el desplazamiento del miocardio, la sincronización tisular, deformidad del músculo, la velocidad de esa deformación, rotación y la torsión del ventrículo izquierdo (Strain y Strain rate).

En el caso del Doppler pulsado, éste se caracteriza por un único cristal de ultrasonidos el cual emite un pequeño impulso y espera un tiempo para recoger los ecos producidos por las células sanguíneas, lo que nos permite medir una velocidad en un punto concreto del trayecto recorrido por el haz ultrasónico.

En el Doppler continuo, en este existen dos cristales de ultrasonidos (uno emite continuamente y el otro recoge continuamente), lo que supone que, en este caso, la frecuencia de repetición del pulso es infinita, permitiendo medir altas velocidades, pero no solo en un punto concreto sino también puntos aledaños.

El Doppler color no es más que un tipo de Doppler pulsado y, por tanto, presenta sus mismas características, pero, además, designa una gama de colores que abarcan desde el rojo (cuando los glóbulos se mueven hacia el transductor) hasta el azul (cuando los glóbulos rojos se alejan del transductor).

El Doppler tisular es una técnica reciente en la que se registra la señal Doppler de las paredes del corazón en lugar del flujo sanguíneo, analizando las velocidades de contracción y relajación mediante la detección de señales de baja frecuencia y elevada amplitud. Este análisis de las velocidades se visualiza de diferentes formas: Doppler tisular bidimensional color, Doppler pulsado tisular derivado del Doppler tisular color y Modo M color.

El Doppler tisular color tiñe al miocardio con los mismos colores que el Doppler del flujo sanguíneo, de rojo si ser acerca al transductor en sístole y de azul cuando se aleja en diástole, a lo que se agrega el amarillo para las velocidades altas que se acercan y el celeste para las altas que se alejan, es decir, en modo M anatómico curvo.

El Doppler color tisular se puede emplear en bidimensional o en modo M y así obtener información del movimiento de las paredes en las diferentes fases del ciclo cardiaco a la vez que se puede analizar la diferente velocidad de desplazamiento entre segmentos según la intensidad del color.

El Doppler pulsado tisular permite calcular la velocidad de contracción y relajación instantáneas de los diferentes segmentos de las paredes ventriculares en valores

absolutos y la representación gráfica de los mismos en una curva, representando el flujo de llenado del VI.

La técnica de sincronización tisular representa una nueva herramienta para demostrar sincronización o desincronización cardiaca, que utiliza la información derivada del Doppler tisular color, se mide el tiempo al pico de la velocidad miocárdica sistólica durante el periodo eyectivo, entre la apertura y el cierre de la válvula aórtica. En forma automática el tiempo al pico de la velocidad miocárdica sistólica del Doppler pulsado tisular se transforma en códigos de colores, lo que permite una inmediata identificación de los segmentos retrasados en sístole o asincrónicos. Si el pico de la velocidad sistólica sucede sin retardo electromecánico, el miocardio se colorea de verde, lo que indica sincronía. Si el pico se produce en sístole tardía, se tiñe de amarillo/naranja si la asincronía es moderada y de rojo si la asincronía es grave.

Los valores correspondientes a los diferentes retrasos electromecánicos son los siguientes: Verde (50 a 150ms) sincrónico, amarillo (150 a 250ms) leve asincronía, naranja (250 a 350ms) asincronía moderada y rojo (350 a 500ms) asincronía grave.

Con lo anterior, la ecocardiografía tisular se ha descrito como posible técnica para definir la función global de ambos ventrículos, con menor dependencia respecto a otras técnicas, de condiciones hemodinámicas como la precarga cardiaca (recordando que el gasto cardiaco lo define el volumen latido por la frecuencia cardiaca – en el volumen latido está definido por la precarga y la poscarga-).

Otra evaluación imprescindible es la evaluación de la función diastólica, ya que la presencia de disfunción diastólica es una causa de insuficiencia cardiaca presencia con fracción de eyección conservada, esto se logra con medición de Doppler pulsado mitral en fase de llenado rápido (onda E) y Doppler tisular del anillo mitral (e') con valores de relación  $E/e' < 10$

Luego de la activación electromecánica, el miocardio se deforma durante la sístole debido al acortamiento del sarcómero. Esta deformación produce una reducción del tamaño del ventrículo izquierdo y la eyección del volumen sistólico. En la



diástole, se restaura la geometría original debido a una relajación activa, seguido de un llenado pasivo durante la contracción auricular.

El estudio de la deformación miocárdica es el análisis en la función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las fibras subendocárdicas (longitudinal), fibras mesocárdicas (radial) y fibras subepicárdicas (circunferencial). La deformación miocárdica (Strain) es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardiaco en relación a su dimensión inicial, es la técnica con mayor sensibilidad 90% y especificidad 85% en comparación con las técnicas previas de ecocardiografía. En condiciones normales, durante la sístole ventricular, las fibras longitudinales se acortan hacia el ápex y engruesan en sentido radial, mientras que las fibras circunferenciales convergen hacia el centro reduciendo su eje de contracción. Este tipo de estudio, obtiene de forma simultánea los componentes longitudinal, radial y circunferencial de la deformación en todos los segmentos miocárdicos. La deformación miocárdica bidimensional, analiza el movimiento de la pared en tiempo real y tiene el potencial para convertirse en el método estándar de evaluación ecocardiográfica automática de la función cardiaca. (41)

Los parámetros ecocardiográficos convencionales para la evaluación de la función sistólica presentan baja sensibilidad para la valoración exhaustiva de la contractilidad miocárdica, ya que no detectan en ocasiones cambios de la contractilidad o alteraciones precoces.

El speckle-tracking surgió recientemente como una nueva técnica y metodología desarrollada para el análisis de la deformidad miocárdica mediante el seguimiento automático del movimiento de patrones de puntos (speckles) inherentes a la interfaz de ultrasonido miocárdico.

Speckle-tracking significa seguimiento de puntos o huellas y puede ser definido como el rastreo de puntos que forman la imagen bidimensional, estos puntos también se denominan marcas acústicas digitales, cada marca digital es formada por un pequeño conjunto de imágenes en escala de gris, cuya disposición es única y caracteriza una porción particular del miocardio denominada patrón de

seguimiento, dicho patrón, son puntos únicos como una impresión digital en el miocardio los cuales son seguidos durante todo el ciclo cardiaco.

Con base a lo anterior, se generan vectores representativos del movimiento multidireccional con sus respectivos valores y curvas graficadas en función del tiempo para varios parámetros, dentro de los cuales incluye: desplazamiento, velocidad de desplazamiento, Strain y Strain rate.

El Strain se define como el cambio fraccional en longitud de un segmento del miocardio, normalmente relacionado con la longitud al final de la diástole. El Strain generalmente se expresa en porcentaje, es decir, si se representa el desplazamiento de las marcas acústicas en función del tiempo, se tendrá una curva de deformación de este punto de la pared, esta curva se denomina Strain rate o velocidad o tasa de deformación y se expresa en s.<sup>-1</sup> o 1/s.

El Strain y el Strain rate pueden ser evaluados en cada región del ventrículo estudiado (Strain regional) y el promedio de estos valores representa el Strain global, lo que refleja la función ventricular global.

La deformación regional representa la fracción de eyección regional, mientras que la medición integrada, es decir, la deformación global de fin de sístole, refleja la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Existe una excelente correlación entre la fracción de eyección ventricular izquierda obtenida con resonancia magnética y la deformación global pico sistólica obtenida desde la vista de cuatro cámaras apical.

El Strain longitudinal mide la deformación en el sentido base-ápex de la cavidad, es decir el acortamiento de la cámara, como la longitud final de la cavidad (sístole) es menor que la longitud inicial (diástole), el porcentaje de deformación es negativo.

El Strain longitudinal global medido proporciona la oportunidad de cuantificar tanto la magnitud como el tiempo de deformación regional, sistólico y diastólico. El Strain se considera un parámetro eficaz para la cuantificación de la función ventricular izquierda más sensible que la FEVI por ecocardiografía bidimensional. Siendo la parte más importante puesto que precisa obtener información de disfunción

subclínica, pudiendo permitir de forma precoz detectar alteraciones para intervenir en el curso de la enfermedad cardiaca por Hurler

En un meta análisis se reportó que los valores normales para Strain longitudinal global oscila entre -15.9% a -22.1%, promedio de -19.7%, así mismo, acorde al género se estableció para Strain longitudinal global de -14.4% a -17.1% en mujeres y -14.4% a -15.2% en hombres.

Por lo anterior existen tablas en relación a los valores según la edad, la marca de ultrasonido cardiaco (ecocardiograma) y acorde a la valoración segmentaria y regional (longitudinal, circunferencial y radial)

Appendix 5 Normal LV Strain Mean Values by Vendor						
Age distribution (y)	GLS (%)	LS, four-chamber (%)	GCS (%)	CS, mid (%)	GRS (%)	RS, mid (%)
	Mean GLS (CI)	Mean LS (CI)	Mean GCS (CI)	Mean CS (CI)	Mean GRS (CI)	Mean RS (CI)
<b>GE</b>						
0-1	-19.7 (-21.3 to -18.2)	-20.7 (-23.7 to -17.8)	NA	-20.1 (-23.2 to -17.1)	NA	46.3 (35.0 to 57.6)
2-9	-22.9 (-23.9 to -22.0)	-21.5 (-22.3 to -20.6)	-22.5 (-24.8 to -20.1)	-20.3 (-21.6 to -19.0)	54.5 (51.4.3 to 57.6)	47.3 (39.0 to 55.5)
10-13	-19.8 (-21.0 to -18.7)	-20.5 (-21.9 to -19.0)	-21.9 (-26.5 to -17.4)	-21.8 (-23.3 to -20.4)	43.7 (33.0 to 54.5)	52.4 (48.8 to 56.0)
14-21	-19.7 (-20.5 to -18.9)	-19.9 (-21.2 to -18.6)	-16.4 (-23.3 to -9.6)	-19.9 (-23.0 to -16.8)	44.0 (41.6 to 46.4)	47.9 (41.5 to 54.2)
Overall	-20.3 (-21.1 to -19.4)	-20. to (-21.4 to -20.2)	-20.9 (-23.3 to -18.5)	-20.6 (-21.6 to -19.7)	45.4 (38.8 to 52.0)	48.5 (45.0 to 51.9)
<b>Philips</b>						
0-1	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
2-9	-20.1 (-20.7 to -19.6)	-20.5 (-26.2 to -14.8)	-22.4 (-23.2 to -21.6)	NA	34.6 (32.7 to 36.5)	NA
10-13	-20.6 (-21.1 to -20.1)	NA	NA	-19.0 (-19.6 to -18.4)	NA	29.5 (28.1 to 31.0)
14-21	-20.8 (-21.4 to -20.2)	NA	NA	-18.0 (-20.2 to -15.9)	NA	35.9 (21.3 to 50.5)
Overall	-20.5 (-20.8 to -20.1)	NA	NA	-18.4 (-19.7 to -17.1)	NA	32.2 (28.2 to 36.3)
<b>Siemens</b>						
0-1	NA	-18.2 (-20.9 to -16.0)	NA	-18.2 (-22.6 to -13.7)	NA	44.4 (36.6 to 52.1)
2-9	NA	-18.5 (-19.8 to -17.3)	-13.4(-16.2 to -10.4)	-20.3 (-21.4 to -19.1)	NA	50.8 (47.4 to 54.1)
10-13	NA	-20.4 (-22.2 to -18.7)	NA	-21.5 (-23.1 to -19.8)	NA	52.1 (48.5 to 55.8)
14-21	NA	NA	NA	-19.7 (-22.1 to -17.4)	NA	46.4 (39.7 to 53.1)
Overall	NA	-19.1 (-20.5 to -17.8)	NA	-21.4 (-20.6 to -22.4)	NA	49.4 (47.2 to 51.6)
<b>Esacte</b>						
0-1	-16.7 (-17.3 to -11.2)	-15.1 (-15.8 to -14.5)	NA	-14.2 (-15.1 to -13.3)	NA	NA
2-9	NA	-22.2 (-23.7 to -20.6)	-25.6 (-29.1 to -22.1)	-24.0 (-27.0 to -21.0)	NA	NA
10-13	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
14-21	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
Overall	NA	-18.6 (-25.5 to -11.7)	NA	-19.0 (-28.6 to -9.4)	NA	NA

NA, Not applicable (no studies in this age range).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad de Hurler es un padecimiento que tiene baja incidencia a nivel mundial, que va de 1:111000 a 1:84000 nacidos vivos, representando el 22% de todas las mucopolisacaridosis; dentro de sus principales complicaciones se encuentra el compromiso cardiaco que representa el 70% como causa de muerte de estos pacientes. En México, en el Instituto Nacional de Pediatría no existe un registro publicado de dichas complicaciones cardiacas en los pacientes diagnosticados con enfermedad de Hurler, de ahí la importancia de describir dicho compromiso cardiaco para obtener parámetros que establezcan de forma temprana la oportunidad de un tratamiento médico que pueda modificar el curso de la enfermedad a nivel cardiaco y por ende el pronóstico de vida de estos pacientes.

Por lo anterior nuestro planteamiento del problema es:

¿Cuáles son los cambios más frecuentes en la evaluación de la mecánica ventricular en pacientes con enfermedad de Hurler en el Instituto Nacional de Pediatría?

## JUSTIFICACION:

La enfermedad de Hurler o mucopolisacaridosis tipo I como ya se mencionó, es un padecimiento de incidencia baja a nivel mundial, resultando en un difícil diagnóstico y por ende las complicaciones pueden ser devastadoras, sobre todo las cardíacas. Por lo tanto, es de suma importancia que los pacientes en México pertenecientes a la clínica de enfermedades lisosomales del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Enfermedad de Hurler se les describa de forma temprana los cambios que sufren en la mecánica ventricular porque eso lograra incidir en un tratamiento oportuno que pueda cambiar el pronóstico a mediano y largo plazo, ya que un porcentaje alto (70%) referido en la literatura corresponde a complicaciones cardíacas por depósito de glucosaminoglucanos sin tratamiento enzimático.

#### OBJETIVO GENERAL:

Describir los cambios en la mecánica ventricular con la utilización de ecocardiograma transtorácico en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hurler en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo del 2009 a 2018.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Describir los casos de pacientes con enfermedad de Hurler en el Instituto Nacional de Pediatría.

Determinar cuáles cambios en la mecánica ventricular son los más frecuentes en nuestra población.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

### Tipo de estudio

- Observacional
- Descriptivo
- Transversal
- Retrospectivo

La información de los pacientes será obtenida del expediente clínico del Instituto Nacional de Pediatría del área de archivo clínico del periodo de enero de 2009 a marzo de 2018.

A todos los pacientes se realizó examen ecocardiográfico transtorácico en equipo Philips EPIC 7C, en sus distintas modalidades que incluyen: bidimensional, Doppler pulsado, Doppler continuo, Doppler tisular, Strain y Strain rate, de acuerdo a la Sociedad Americana de Ecocardiografía (8-9), en donde se midió función ventricular izquierda ( FEVI), diámetro aórtico, área de aurícula izquierda, anillo mitral, anillo tricúspideo, anillo pulmonar, función sistólica del ventrículo derecho. En todos los parámetros medidos se definieron índices z, los cuales representan de 0 > < 2 desviaciones estándar. Para cada paciente se obtuvo la superficie corporal utilizando la fórmula de Mosteller.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN:

### Criterios de Inclusión:

- Expedientes de pacientes de 0 a 17 años en quienes se haya hecho el diagnóstico de enfermedad de Hurler o mucopolisacaridosis tipo I pertenecientes a la clínica de enfermedades lisosomales en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes con enfermedad de Hurler en quienes se haya realizado ecocardiograma transtorácico.

### Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, III, IV, VI, VII y IX.



TABLA DE VARIABLES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la época actual	intervalo	Años
Género	Acorde a los genitales externos del paciente	nominal	Masculino Femenino
Diámetro de aorta, arterial pulmonar	vasos sanguíneos que emergen del corazón	numérica	Milímetros
Aurícula izquierda	cámara cardiaca	numérica	Milímetros
Segmentos de eyección ventricular	diámetros de contracción del Ventrículo izquierdo	numérica	Milímetros
TAPSE	Tiempo de excursión de válvula tricúspide	intervalos	Tiempo en segundos
Atrio derecho e izquierdo	Tamaño de atrios cardiacos en sístole y diástole ventricular	numérica	centímetros
Anillo mitral	plano valvular entre cámaras izquierdas	numérica	Milímetros
Anillo tricúspideo	plano valvular entre cámaras cardiacas derechas	numérica	Milímetros
Doppler tisular	Velocidad del tejido miocárdico	intervalos	tiempo en segundos
Velocidad de arteria aorta y pulmonar	Velocidad de la sangre al paso por las	intervalos	tiempo en segundos

	dos principales arterias cardiacas		
Strain	Deformidad del musculo cardiaco	numérico	establecido en porcentaje
Strain rate	Velocidad de la deformidad del musculo cardiaco	Numérico	establecido en porcentaje negativo
Función diastólica del ventrículo derecho	capacidad de llenado sanguíneo del VD	Nominal	Pico E Pico A
Función diastólica del ventrículo izquierdo	capacidad de llenado sanguíneo del VI	Nominal	Pico E
Insuficiencias valvulares	regurgitación de la sangre posterior al paso por válvula cardiaca	Nominal	Leve Moderada Severa

## ANALISIS ESTADISTICO:

Se elaborará una base de datos en Excel con las variables seleccionadas para el estudio, las cuales se presentarán en tablas y gráficas. En el presente trabajo no puede realizarse análisis estadístico ya que solo se trata de mostrar la evaluación de la mecánica ventricular en 6 casos aislados, es decir son hallazgos demostrados en solo 6 pacientes.

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

Nombre del paciente:    Registro:    Fecha de estudio:

Edad:    Peso: () Talla: () Genero:

MODO M (registro y Valor Z)		
Aorta		
Aurícula Izquierda		
DDVD		
SIV		
PPVI		
DSVI		
DDVI		
Masa del VI		
FEVI Modo M/Simpson		
Fracción de acortamiento		
TAPSE		
MAPSE		
MODO BIDIMENSIONAL		
Diámetro basal del VD		
Grosor de la pared subcostal		

Diámetro distal del TSVD eje corto paraesternal		
Diámetro proximal del TSVD eje largo paraesternal		
Dimensión mayor de AD		
Dimensión menor de AD		
Área tele-sistólica de AD		
TAPSE		
VD/VI		
Dimensión de la VCI		
AM		
AT		
AP		

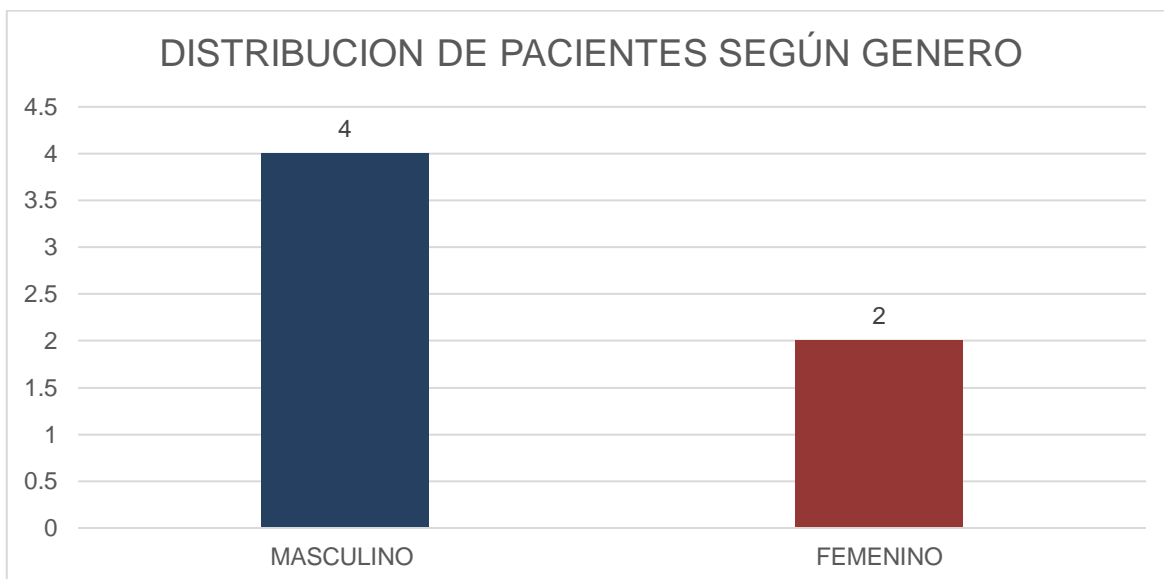
DOPPLER TISULAR			
	con valores Z		
	MITRAL	SEPTAL	TRICUSPIDEO
Onda E			
Onda A			
Onda S			
Relación E/E´			
Relación E´A´			
ICT			
IRT			
Intervalo A			
Intervalo B			

IFM			
<b>DOPPLER PULSADO</b>			<b>Con valores Z</b>
velocidad pulmonar			
Velocidad de aorta			
Velocidad pico E mitral			
Velocidad pico A mitral			
Relación E/A mitral			
Pico E tricúspide			
Pico A tricúspide			
Relación E/A			
Pend, des, pico E M.			
Strain longitudinal. Global			
Apical			
Medio			
Basal			

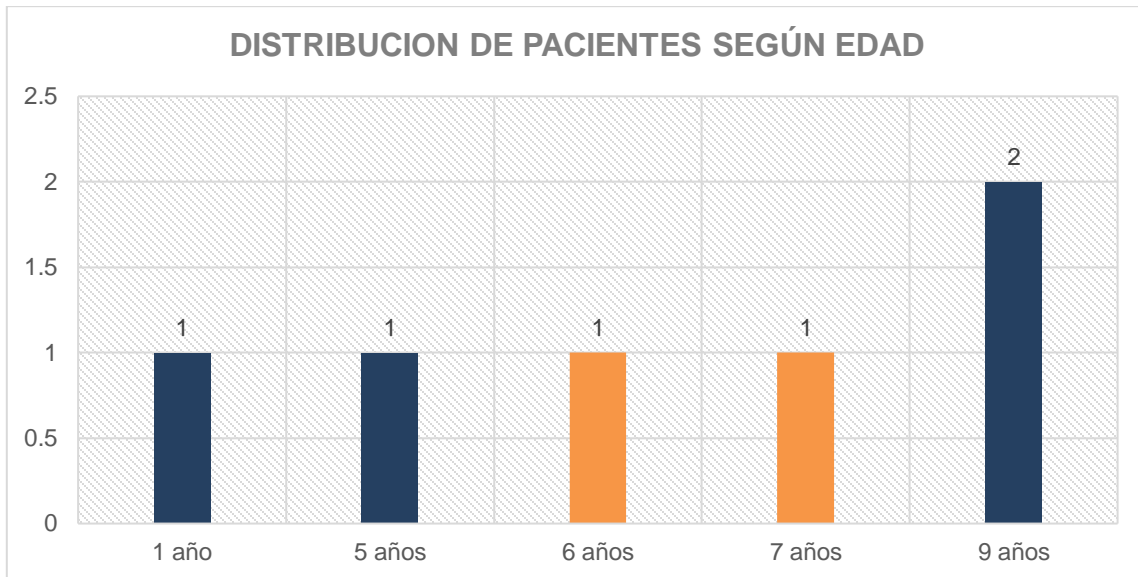
## RESULTADOS

Se demostraron 6 casos de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hurler en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 2009 a marzo de 2018, de los cuales 4 fueron hombres y 2 mujeres

GENERO	NUMERO
FEMENINO	2 (33.3%)
MASCULINO	4 (66.6%)
TOTAL	6 pacientes



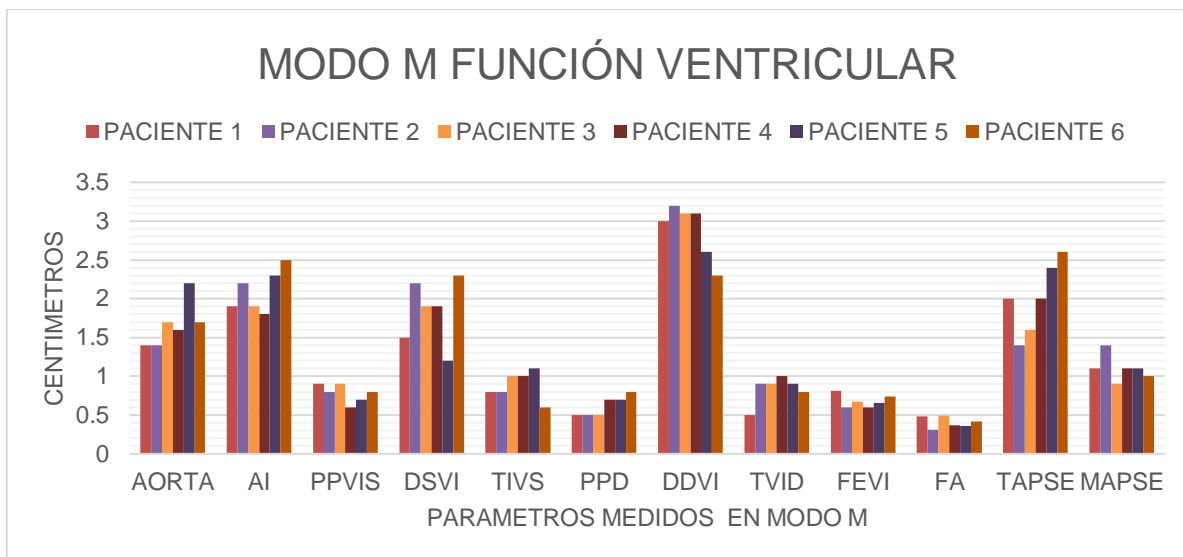
## EDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HURLER



En la gráfica antes presentada los pacientes tienen una edad que va desde 1 año hasta 9 años, de los cuales son: dos mujeres de 6 y 7 años (color naranja) y 4 hombres de 1,5 y 9 años (color azul)

En todos los pacientes, como se mencionó al inicio de este trabajo, se realizó ecocardiograma transtorácico en sus modalidades Modo M, bidimensional, Doppler pulsado, Doppler color, Doppler tisular, Strain, Strain rate por lo que a continuación se realizara descripción de cada uno de los hallazgos ecocardiográficos en el estudio de la mecánica ventricular.

A continuación, presentamos los resultados obtenidos en la modalidad modo M del ecocardiograma transtorácico, en quienes se obtuvo el valor de los diámetros de cavidades ventriculares durante el ciclo cardíaco: diástole y sístole.



Abreviaturas: AI: aurícula izquierda, VI ventrículo izquierdo, PPVIS pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole, DSVI diámetro sistólico del VI, TIVS septum en sístole, PPD pared posterior en diástole, DDVI diámetro sistólico del VI, TIVD tabique interventricular en diástole, FEVI fracción de expulsión del VI, FA fracción de acortamiento, TAPSE tiempo de desplazamiento de la válvula tricúspide, MAPSE tiempo de desplazamiento de la válvula mitral.

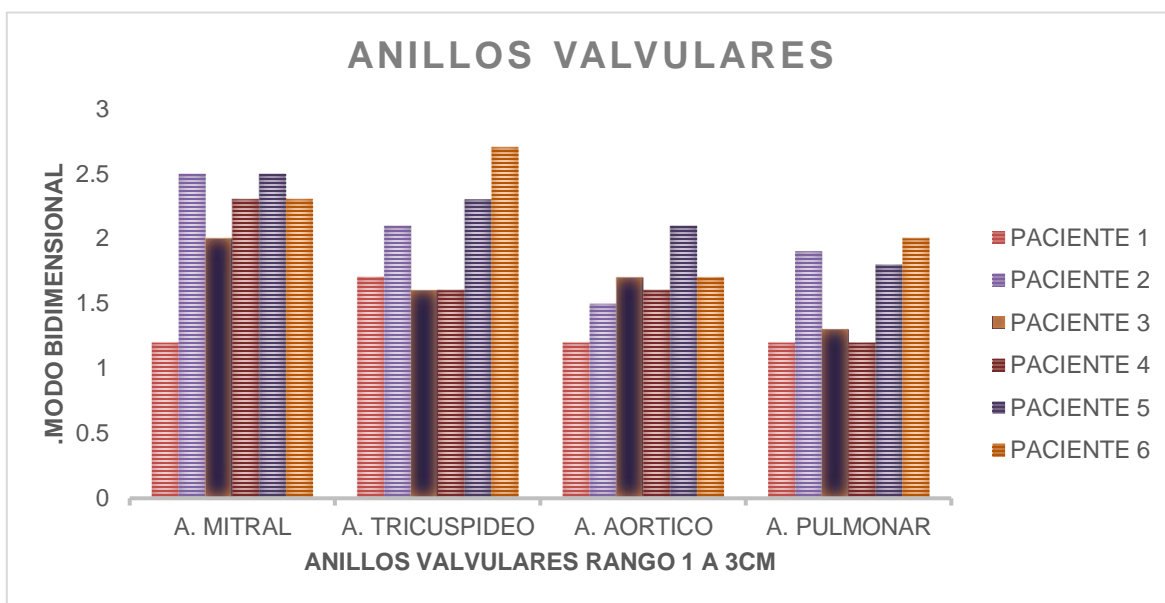
Dentro de los diámetros según las estructuras cardiacas estudiadas en modalidad modo M se obtuvieron en centímetros los valores para el diámetro de aorta, aurícula izquierda, además de ventrículo izquierdo durante la sístole y la diástole ventricular, así mismo se obtuvo el valor en porcentaje para la sístole ventricular izquierda por método de Teichholz encontrando los siguientes en la tabla, antes en la gráfica.

Modo M	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
Valores en centímetros						
AORTA	<b>1.4(z3.49)</b>	1.4(z 0.28)	<b>1.7(z 2.09)</b>	<b>1.6(z2.27)</b>	<b>2.2(z 3.75)</b>	1.7(z 1.42)
AI	1.9(z 1.27)	2.2(z 0.66)	1.9(z -0.44)	1.8(z -0.43)	2.3(z 0.47)	2.5(z 1.17)
PPVIS	0.9	0.8	0.9	0.6	0.7	0.8
DSVI	1.5	2.2	1.9	1.9	1.2	2.3
TIVS	0.8(1.43)	0.8(0.48)	1(1.44)	1(1.42)	1.1(1.79)	0.6(-1.58)
PPD	0.5	0.5	0.5	0.7	0.7	0.8
DDVI	3	3.2	3.1	3.1	2.6	2.3
TVID	0.5	0.9	0.9	1	0.9	0.8
FEVI	81.3%	60%	67%	60%	66%	74%
FA	48.5%	31%	49%	37%	36%	42%
TAPSE	2 (z 3.0)	<b>1.4 (z -3.53)</b>	<b>1.6 (z -2.14)</b>	2(z0.40)	2.4(z 2.72)	2.6(z 4.2)
MAPSE	1.1	1.4	0.9	1.1	1.1	1



Los siguientes resultados establecen los diámetros de los anillos valvulares principales, dentro de los cuales se encuentra el anillo de la arteria aorta, arteria pulmonar y los anillos del aparato fibroso del corazón, los cuales son el anillo de la válvula aurículo ventricular tricúspidea y la válvula aurículo ventricular mitral.

### ANILLOS VALVULARES: AORTICO, PULMONAR, MITRAL Y TRICUSPÍDEO



ANILLOS VALVULARES	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
A. MITRAL	1.2 Z 1.62	2.5 Z 0.90	2 Z -0.69	2.3 Z 0.72	2.5 Z 0.29	2.3 Z -0.13
A. TRICUSPIDEO	1.7 Z -0.26	2.1 Z -0.59	1.9 Z -1.18	1.6 Z -1.73	2.3 Z -0.58	2.7 Z 0.38
A. AORTICO	1.2 Z 1.95	1.5 Z 0.97	1.7 Z 2.07	1.6 Z 2.27	1.7 Z 1.17	1.7 Z 1.42
A. PULMONAR	1.2 Z 0.32	1.9 Z 1.05	1.3 Z -1.56	1.2 Z -1.50	1.8 Z -0.10	2 Z 0.78

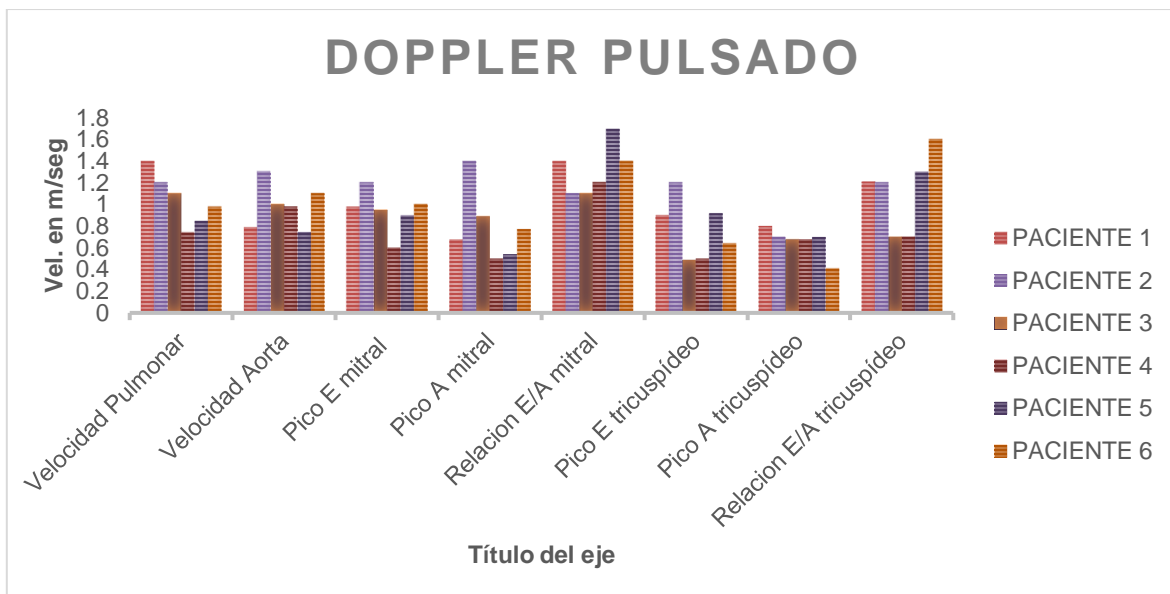
En la gráfica y tabla anterior se demuestra los valores encontrados en los anillos valvulares de los pacientes, lo anterior mencionado acorde con la score z, la cual es un índice establecido por escalas cardíacas según Detroit acorde a ecocardiograma en modo 2D y modo M relacionadas con el área de la superficie

del cuerpo (los datos provienen según estudios descritos en pacientes en Hospital de Niños de

Michigan USA), dichos índices z establecen un rango de normalidad que va de 0 a > < 2 desviaciones estándar, establecidos acorde con la superficie corporal de cada niño.

Ahora hacemos referencia a los resultados con respecto a la modalidad Doppler Pulsado

### MEDICIONES EN DOPPLER PULSADO



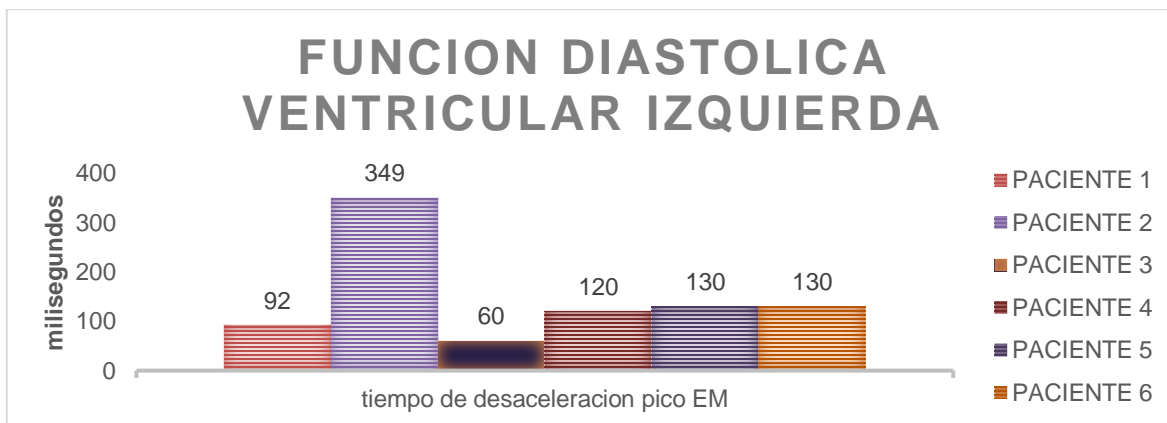
Doppler pulsado m/seg	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
Velocidad Pulmonar	1.42	1.2	1.1	0.74	0.85	0.98
Velocidad Aorta	0.79	1.3	1	0.98	0.75	1.1
Pico E mitral	0.98	1.2	0.95	0.6	0.9	1
Pico A mitral	0.68	1.4	0.89	0.5	0.54	0.77
<b>Relación E/A mitral</b>	<b>1.4</b>	<b>0.80</b>	<b>1.1</b>	<b>1.2</b>	<b>1.7</b>	<b>1.4</b>
Pico E tricúspideo	0.9	1.2	0.49	0.5	0.92	0.64
Pico A tricúspideo	0.8	0.7	0.68	0.68	0.7	0.41
<b>Relación E/A tricúspideo</b>	<b>1.21</b>	<b>1.7</b>	<b>0.72</b>	<b>0.73</b>	<b>1.3</b>	<b>1.5</b>

En la gráfica y tabla antes mencionadas se demuestra la modalidad Doppler pulsado de ecocardiograma de los 6 pacientes, la cual hace referencia a la velocidad y dirección del flujo sanguíneo en las cuatro válvulas cardíacas, como son: arteria aorta, arteria pulmonar, válvula mitral y válvula tricúspide, lo anterior tiene utilidad para valorar la función diastólica de cada cavidad ventricular ya sea ventrículo derecho (tricúspide y pulmonar) y ventrículo izquierdo (aorta y mitral).

Por otro lado, en la tabla que se encuentra inferior a este párrafo demostró disfunción diastólica ventricular izquierda en el paciente número 2 de 5 años, con tiempo de desaceleración del pico E mitral prolongado de 349ms, (valor normal del mismo de 160 a 240ms).

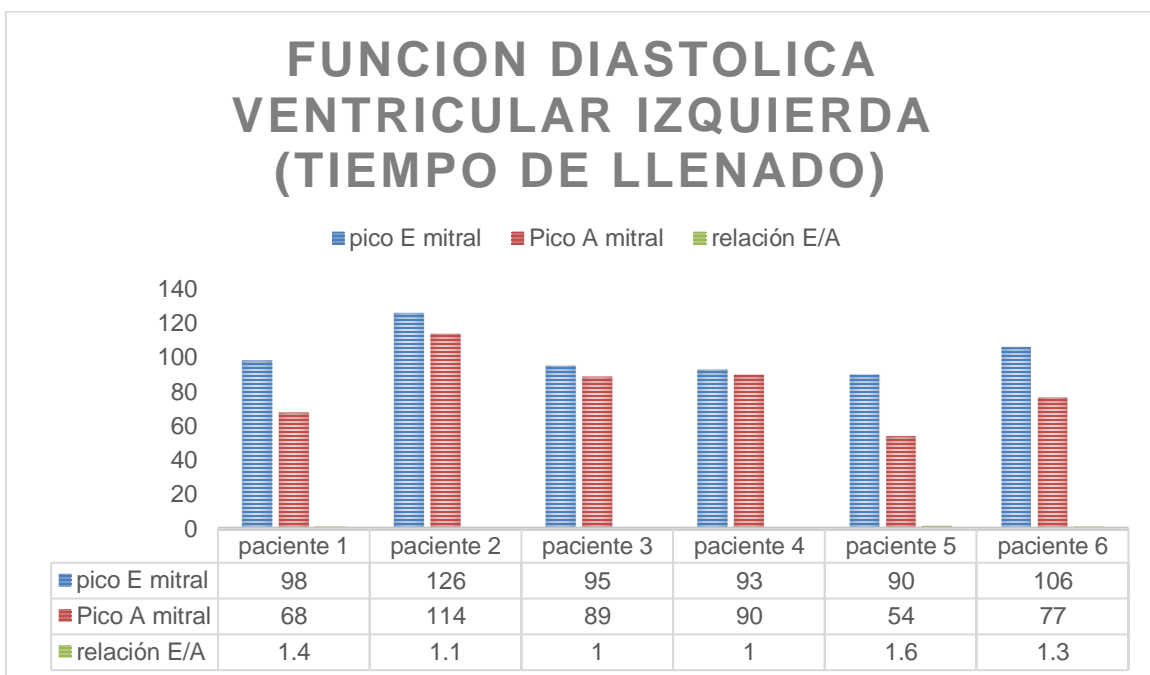
De forma distinta en el paciente 1 y 3 de 1 y 6 años respectivamente se demostró disminución en la duración del tiempo de desaceleración con valores de 92ms y 60 milisegundos, compatible con patrón de restrictivo del llenado ventricular izquierdo.

Solo el paciente número 5 de 9 años tuvo pseudonormalización del patrón E/A mitral lo cual reflejó una disminución leve en la distensibilidad ventricular



Doppler pulsado milisegundos	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
Tiempo de desaceleración pico E mitral	92	349	60	120	130	130

Así mismo se realizan evaluaciones en relación al tiempo de llenado ventricular como se menciona a continuación.



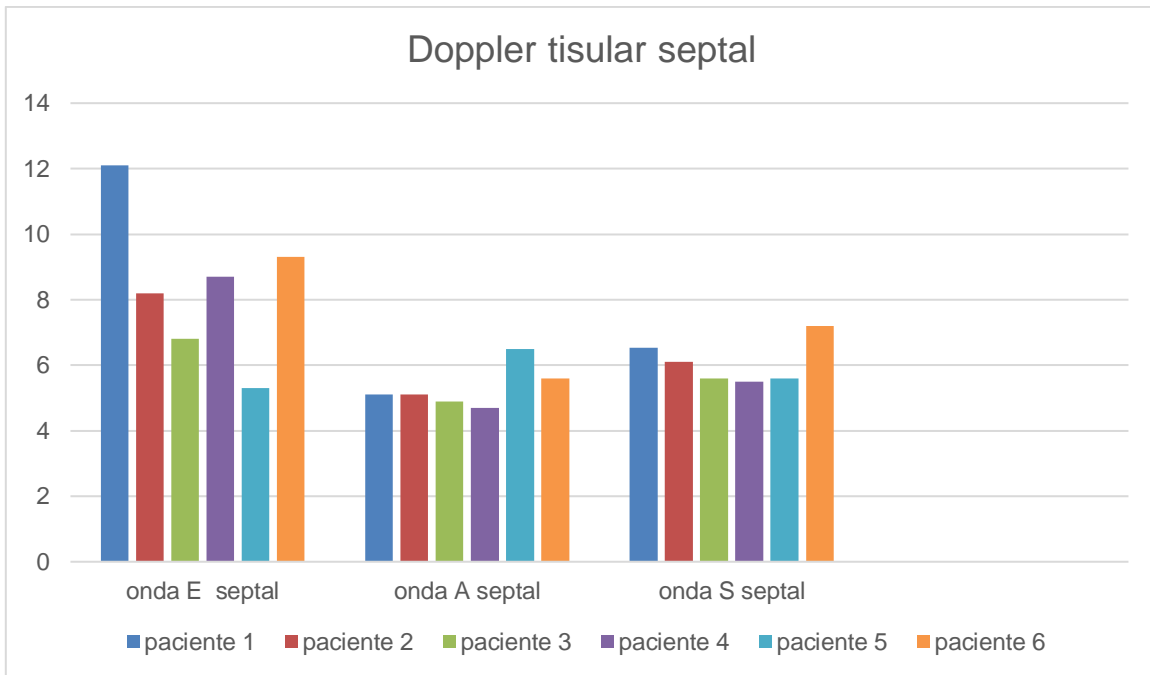
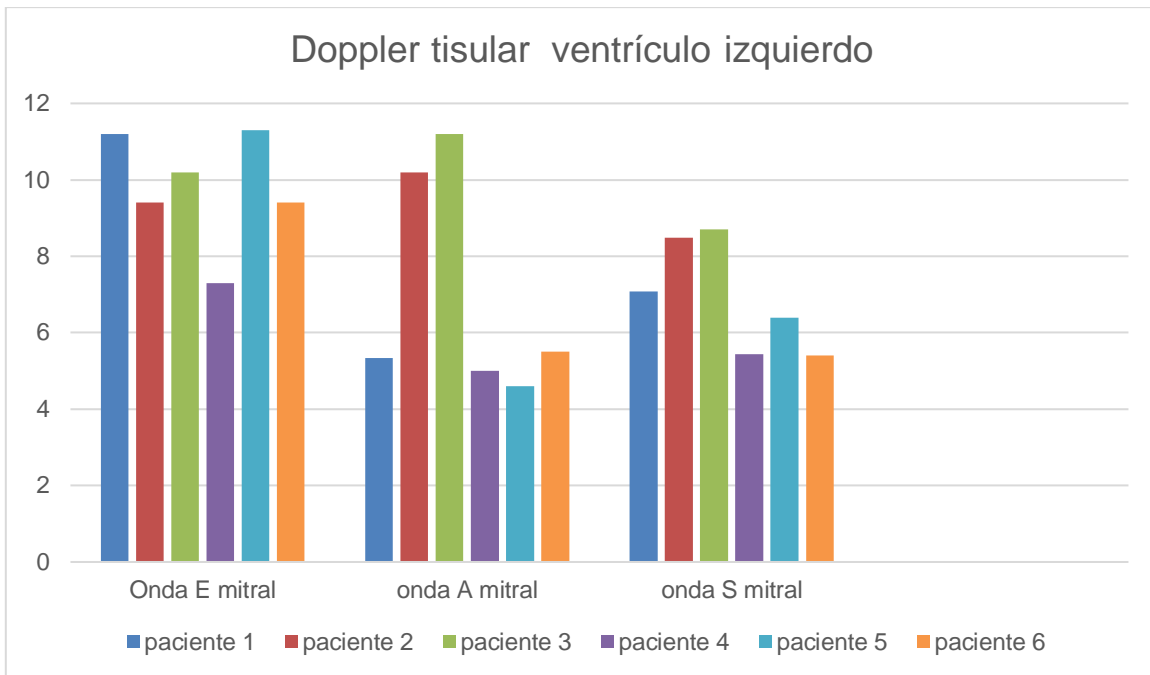
En la gráfica anterior observamos el tiempo en milisegundos del flujo de llenado aurículo ventricular izquierdo a través de la válvula mitral, existe un pico de fase de llenado pasivo ventricular grande (pico E), seguido de un pico más pequeño tele diastólico que es consecuencia de la contracción auricular (pico A), en el caso de los pacientes que tienen disfunción diastólica ventricular el pico A mitral puede ser cercano al valor del pico E como se observa en el caso de los pacientes 2,3,4 en quienes el patrón demuestra una mayor contracción auricular con respecto al paciente 1 y 6 en donde existe una pseudo normalización y solamente en el paciente 5 existe una relación normal.

## DOPPLER TISULAR:

Esta tabla muestra registro de onda s', onda e' y onda a', desde la pared del ventrículo derecho, el septum interventricular y la pared del ventrículo izquierdo, ambos evaluando la función de contracción y relajación de las paredes cardiacas.

Doppler tisular	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Onda e' Mitral	11.2 (z -1.15)	9.4 (z -1.53)	10.2 (z -3.28)	7.29(-2.68)	11.3 (-1,59)	9.4 (z -2.11)
Onda a'	5.33 (z -0.62)	10.6 (z 2.16)	11.2 (z 2.85)	5.0 (z -0.89)	4.6 (z -1.11)	5.5 (z -0.63)
Onda s'	7.07 (z -0.30)	8,49 (0.38)	8.7 (z -0.47)	5.44 (z -1.93)	6.4 (z -1.48)	5.4 (-1.95)
Onda e' Septal	12.1 (0.15)	8.2 (z -1,80)	6.8 (z - 3.82)	8.70 (z -2.47)	5.3 (z -4.37)	9.36 (z -2.16)
Onda a'	5.11 (z -0.68)	5.1 (z -0.69)	4.9 (z -1.19)	4.79 (z -0.85)	6.5 (z 0.46)	6.5 (z -0,23)
Onda s'	6.53 (z -0.38)	6.1 (z -0.67)	5.6 (z -3.34)	5.55 (z -1.88)	5,6 (z -1.85)	7.2 (z -0.62)
Onda e' Tricúspide	12.4 (z -1.18)	11.4 (z -1,43)	7.5 (z -0.31)	9.14 (z -2.45)	10.4 (z 1.53)	11.9 (z -1.53)
Onda a'	8.5 (z -0.89)	7.6 (z -1.22)	11.3 (z 1.93)	6.10 (z -1.33)	6.0 (z -1,44)	17.8 (z 2.96)
Onda s'	11.3 (z -0.95)	11 (z -1.10)	8.2 (z 1.42)	7.72 (z -2.84)	7.6 (z 0.90)	17.8 (z 2.20)
E/e'	98/11.2 rel 8.75	126/9.4 rel13	95/10.2	93/7.29	90/11.3	106/9.4
e'/a'	11.2/5.33:2.1	<b>9.4/10.6: 0.88</b>	<b>10.2/11.2: .0.9</b>	7.29/5.0: 1.4	11.3/4.6: 2.4	9.4/5.5 :1.7

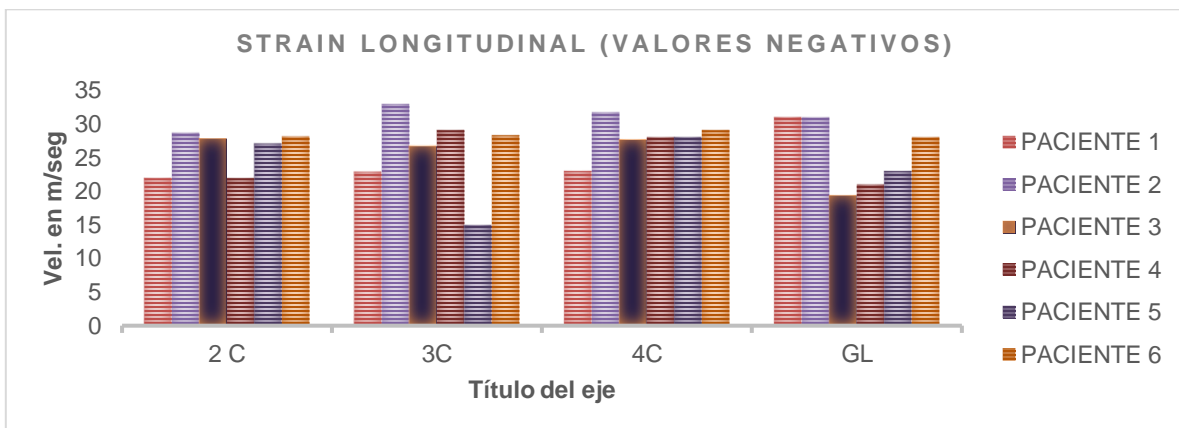
Posteriormente se muestra gráfica según los valores acorde al Doppler tisular mitral, tricúspideo y septal, ambos por separado según cada paciente.



## MEDICIONES DE MECANICA VENTRICULAR: STRAIN LONGITUDINAL

El Strain rate establece la deformación miocárdica (Strain), es decir es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardiaco en relación a su dimensión inicial, a continuación, se presentan los datos obtenidos en relación a la dimensión longitudinal miocárdica, los valores negativos a continuación por paciente se describen.

Strain Global Longitudinal Ventrículo Izquierdo	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4	PACIENTE 5	PACIENTE 6
2 cámaras	-21.9	-22.7	-20.8	-21.9	-22	-20.1
3 cámaras	-22.6	-22.9	-20.7	-21	-20	-21.3
4 cámaras	-23.0	-22.7	-21.6	-20	-23	-22.2
Global	-22.8	-21.9	-19.3	-21	-23	-22.5
<b>FEVI por Strain</b>	<b>68%</b>	<b>69%</b>	<b>60%</b>	<b>60%</b>	<b>68%</b>	<b>58%</b>



Lo anterior establece el desplazamiento longitudinal global, teniendo como valores normales  $-21$  a  $-18 > < 2$ , este método de evaluación tiene mayor sensibilidad y especificidad cercana al 90% de la función miocárdica en comparación con una fracción de expulsión aislada que puede no tener relación con real disfunción subclínica

Con respecto a dicho valores se establecen cifras normales según la edad, que va desde los 0 hasta 21 años, tomando en cuenta la marca del equipo Ecocardiográfico empleado. Para el estudio de los 6 pacientes empleamos un equipo de la marca Philips, por lo que a continuación hago referencia:

Philips	GLS (%)
0-1 año	NA / GE -19-7
2-9	-20-1 (-20-7 a -19-6)
10-13	-20-6 (-21.1 a -20.1)
14-21	-20-8 (-21.4 a -20.2)
general	-20.5 (-20.8 a -20.1)

Appendix 5 Normal LV Strain Mean Values by Vendor						
Age distribution (y)	GLS (%)	LS, four-chamber (%)	GCS (%)	CS, mid (%)	GRS (%)	RS, mid (%)
	Mean GLS (CI)	Mean LS (CI)	Mean GCS (CI)	Mean CS (CI)	Mean GRS (CI)	Mean RS (CI)
<b>GE</b>						
0-1	-19.7 (-21.3 to -18.2)	-20.7 (-23.7 to -17.8)	NA	-20.1 (-23.2 to -17.1)	NA	46.3 (35.0 to 57.6)
2-9	-22.9 (-23.9 to -22.0)	-21.5 (-22.3 to -20.6)	-22.5 (-24.8 to -20.1)	-20.3 (-21.6 to -19.0)	54.5 (51.4.3 to 57.6)	47.3 (39.0 to 55.5)
10-13	-19.8 (-21.0 to -18.7)	-20.5 (-21.9 to -19.0)	-21.9 (-26.5 to -17.4)	-21.8 (-23.3 to -20.4)	43.7 (33.0 to 54.5)	52.4 (48.8 to 56.0)
14-21	-19.7 (-20.5 to -18.9)	-19.9 (-21.2 to -18.6)	-16.4 (-23.3 to -9.6)	-19.9 (-23.0 to -16.8)	44.0 (41.6 to 46.4)	47.9 (41.5 to 54.2)
Overall	-20.3 (-21.1 to -19.4)	-20. to (-21.4 to -20.2)	-20.9 (-23.3 to -18.5)	-20.6 (-21.6 to -19.7)	45.4 (38.8 to 52.0)	48.5 (45.0 to 51.9)
<b>Philips</b>						
0-1	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
2-9	-20.1 (-20.7 to -19.6)	-20.5 (-26.2 to -14.8)	-22.4 (-23.2 to -21.6)	NA	34.6 (32.7 to 36.5)	NA
10-13	-20.6 (-21.1 to -20.1)	NA	NA	-19.0 (-19.6 to -18.4)	NA	29.5 (28.1 to 31.0)
14-21	-20.8 (-21.4 to -20.2)	NA	NA	-18.0 (-20.2 to -15.9)	NA	35.9 (21.3 to 50.5)
Overall	-20.5 (-20.8 to -20.1)	NA	NA	-18.4 (-19.7 to -17.1)	NA	32.2 (28.2 to 36.3)
<b>Siemens</b>						
0-1	NA	-18.2 (-20.9 to -16.0)	NA	-18.2 (-22.6 to -13.7)	NA	44.4 (36.6 to 52.1)
2-9	NA	-18.5 (-19.8 to -17.3)	-13.4(-16.2 to -10.4)	-20.3 (-21.4 to -19.1)	NA	50.8 (47.4 to 54.1)
10-13	NA	-20.4 (-22.2 to -18.7)	NA	-21.5 (-23.1 to -19.8)	NA	52.1 (48.5 to 55.8)
14-21	NA	NA	NA	-19.7 (-22.1 to -17.4)	NA	46.4 (39.7 to 53.1)
Overall	NA	-19.1 (-20.5 to -17.8)	NA	-21.4 (-20.6 to -22.4)	NA	49.4 (47.2 to 51.6)
<b>Esacte</b>						
0-1	-16.7 (-17.3 to -11.2)	-15.1 (-15.8 to -14.5)	NA	-14.2 (-15.1 to -13.3)	NA	NA
2-9	NA	-22.2 (-23.7 to -20.6)	-25.6 (-29.1 to -22.1)	-24.0 (-27.0 to -21.0)	NA	NA
10-13	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
14-21	NA	-NA	NA	NA	NA	NA
Overall	NA	-18.6 (-25.5 to -11.7)	NA	-19.0 (-28.6 to -9.4)	NA	NA

NA, Not applicable (no studies in this age range).

Lo anterior demostró que no hubo alteración en relación a estudio de la deformidad miocárdica en ninguno de los 6 pacientes.



## DISCUSION

Acorde con los resultados mencionados en tablas y gráficas tenemos la siguiente discusión: Hubo un total de 6 pacientes con mucopolisacaridosis tipo I o enfermedad de Hurler, de los cuales el género masculino represento el 66.6% y el femenino el 33.3%, siendo la relación hombre-mujer de 2 a 1, en relación a la edad de los pacientes, la edad más temprana de presentación de la enfermedad fue en un paciente de 1 año, esto es trascendente para el tipo de mucopolisacaridosis porque demuestra que tienen presentación clínica temprana permitiendo así una alta sospecha realizando las pruebas confirmatorias para el inicio del tratamiento enzimático pudiendo modificar el curso de la enfermedad.

Con respecto a la enfermedad valvular se demostró dilatación de la válvula aórtica en 2 pacientes, de 6 y 7 años respectivamente, lo anterior en imagen bidimensional, representando el 33% de dicha afección, sin embargo cuando realizamos las mediciones en modo M se demostró diámetros por arriba de 2 desviaciones estándar en la raíz de la aorta en 4 de los 6 pacientes, en edades que fueron desde el año de vida hasta edad entre los 6 y 9 años, lo cual representó el 66% de la población estudiada, coincidiendo con el 66% que la literatura menciona para este subtipo de la enfermedad. Esto es importante porque todos los pacientes ya se encontraban con terapia de reemplazo enzimático desde el 2013 que fueron diagnosticados los mayores, es decir con 5 años ya de tratamiento lo cual nos sugiere que las afecciones en las válvulas no modifican su curso a pesar del tratamiento.

En los 6 pacientes no se demostró hipertrofia miocárdica, tendiendo los 6 pacientes valores de z score que oscilaron entre 0.48 desviaciones estándar hasta +1.74 siendo éste el valor más alto, con lo que este tipo de afección no estuvo presente en ninguno de los pacientes, tomando en cuenta que nuestra población ya se encontraba recibiendo semanalmente el reemplazo enzimático durante la realización del estudio ecocardiográfico, lo cual nos da suficientes motivos para proponer evaluaciones al inicio del diagnóstico, es decir, mediciones basales y

posteriormente durante el curso de la enfermedad ya que en la literatura se demostraron estudios en quienes había hipertrofia miocárdica que revirtió con la administración de la terapia enzimática a largo plazo. Esto propone hagamos un protocolo de seguimiento a largo. Tomemos en cuenta que el estudio que realizamos fueron mediciones para evaluar la mecánica ventricular en pacientes quienes ya contaban con terapia de reemplazo por un largo plazo previo a nuestro corte.

Hubo 5 de los 6 pacientes en quienes se demostró disfunción diastólica ventricular, 2 pacientes con disfunción ventricular derecha de edades de 6 y 7 años y para el ventrículo izquierdo disfunción diastólica de edades de 5 y 9 años respectivamente, con un paciente de 1 año con patrón restrictivo diastólico. Todas estas alteraciones en la diástole biventricular representaron el 83% de la población mencionada, siendo la disfunción diastólica la afectación predominante en la población estudiada.

Con respecto a la función sistólica del ventrículo derecho se demostró disminuida en 2 pacientes de 5 y 6 años con respecto al valor del TAPSE para la edad de los pacientes. En cuanto a la función sistólica por método biplanar los 6 pacientes con función conservada, en sintonía con el estudio de la deformidad miocárdica, el cual tiene mayor sensibilidad y especificidad para la disfunción subclínica

## CONCLUSION

El estudio de la mecánica ventricular en el presente trabajo demostró que los pacientes captados en la clínica de enfermedades lisosomales del periodo comprendido del 2009 a 2018 del Instituto Nacional de Pediatría, aún con la administración de terapia enzimática mostraron cambios relacionados a la función miocárdica diastólica biventricular, con aumento así mismo en el diámetro de la raíz aórtica. Recordemos que dichas mediciones se realizaron en pacientes que ya tenían hasta 5 años de tratamiento en el caso de los pacientes de 9 años de edad; con lo anterior este trabajo nos incentiva a documentar desde el inicio del diagnóstico de la enfermedad sin tratamiento enzimático y posteriormente con tratamiento a corto, mediano y largo plazo ya que la literatura encontrada corresponde a afecciones en pacientes adultos y de éstas no tenemos ningún centro en el país que haga referencia a este grupo de pacientes

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividades año 2023-2024	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Búsqueda Bibliográfica	X				
Marco teórico - Antecedentes		X			
Marco teórico - Planteamiento del Problema			X		
Marco teórico - Justificación y Objetivos			X		
Material y métodos Análisis estadístico				X	
Entrega de protocolo				X	
Procesamiento de la información				X	
Análisis de la Información				X	
Presentación de la tesis					X

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Pampols T. Del Cromosoma al Gen. Libro Commemorativo del 25 Aniversario del Instituto de Bioquímica Clínica. Barcelona, 1995;173-209.
2. Diez A. Errores congénitos del metabolismo. Congreso de Pediatría. Cuba, 1984; 47-55.
3. Galjaard H. Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis. Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980; 82-121.
4. Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: Diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 1990; 381-404.
5. Imarzuki M, Gushi K, Kriwit WI. Long term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism a study of four patients with lysosomal storage diseases. Acta Paediatr ((Jpm) 1994;feb 36(1):30-6.
6. Maya A. Situación actual de los programas de detección neonatal en España. Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención de las Deficiencias 1994; 177-185.
7. Duve Ch, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fraction studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue. Biochem J 1955; 60:604-617.
8. Hers HG. Alpha-glucosidase deficiency in generalized glycogen storage disease (Pompe's disease). Biochem J 1963; 86:11-16.
9. Hers HG. In born lysosomal diseases Gastroenterology 1965; 48:625.
10. Reuser A, Poretz R, Kross MA, Visser WJ, Willemsen R. Lysosomal storage diseases: cellular pathology, clinical and genetic heterogeneity, therapy. Ann Biol Clin 1994; 52:721-728.
11. Chabás A, Coll MJ. Malalties lisosòmiques. Del Cromosoma al Gen. Libro conmemorativo de los 25 años del Instituto de Bioquímica Clínica. Corporación Sanitaria 1995; 317-88.
12. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. Biochim Biophys Acta 1995;1270:103-36.
13. Furst W, Sandhoff K. Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipids catabolism Biochim Biophys Acta 1992; 1126:1-16.

14. Pisoni RL, Theone JG. The transport system of mammalian lysosome. *Biochim Biophys Acta* 1991;1071:351-73.
15. Gort L. Anàlisi molecular de la mucopolisacaridosi I, la mucopolisacaridosi II i la leucodistrofia metacromàtica en els pacients espanyols. Utilitat diagnòstica i correlació genotip-fenotip. Tesis Doctoral 2000; 17-67.
16. Watts RWE, Gibbs DA. *Lysosomal Storage Diseases: Biochemical and Clinical Aspects*. London and Philadelphia Taylor & Francis, 1986; 1-33.
17. Scriver CR, Beaudet AL, Sly W, Valle D. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*. Nueva York: Mac Graw-Hill 1995; 2465-94.
18. Pámpols T, Briones P, Coll MJ, Chabás A, Clusellas N, Girós ML, et al. Investigaciones encaminadas a la prevención de las anomalías cromosómicas y las enfermedades metabólicas hereditarias. Premio Reina Sofía de Investigación sobre Prevención de las Deficiencias 1996;100-73.
19. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly SW, Valle D (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Ed. McGraw-Hill. 1995;2465-94.
20. Galjaard H. *Genetic Metabolic Diseases. Early diagnosis and Prenatal Analysis* Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980;641-55.
21. Chabás A, Coll MJ. Malalties lisosòmiques. Del Cromosoma al Gen. Libro conmemorativo de los 25 años del Instituto de Bioquímica Clínica. Corporación Sanitaria 1995;336-41.
22. Hers HG, Van Hoff F. *Lysosomes and storage diseases*. Academic Press, 1973.
23. Philip D, Dembure A. Screening for mucopolysaccharidoses. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics. A Laboratory Manual* 1991;77-86.
24. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and molecular bases of inherited disease*. Ed. McGraw-Hill, 1989;1565-87.
25. Gal A, Beck M, Sewell AC, Morris CP, Schwinger E, Hopwood JJ. Gene diagnosis and carrier detection in Hunter syndrome by the iduronate-2-sulphatase o DNA probe. *J Inher Metab Dis* 1992;15:342.

26. Brooks DA. Immune response to enzyme replacement therapy in lysosomal storage disorder patients and animal models. *Molec Genet Metab* 1999; 68:268-75.
27. Bordigoni P, Vidaihet M, Lena M, Mairs I, Gelot S. Bone marrow transplantation for Sanfilippo syndrome. En: Hobbs JR (ed). *Correction of certain genetic diseases by transplantation* Londres: COGENT 1989;114.
28. Kleijer WJ, Van Diggelen OP. First trimester diagnosis of Hunter syndrome on chorionic villi. *Lancel* 1984;2:472.
29. Yuen M, Fensom AH. Diagnosis of classical Morquio's disease: N-acetylgalactosamine 6-sulphate sulphatase activity in cultured fibroblasts, leukocytes, amniotic cells and chorionic villi. *J Inher Metab Dis* 1985; 8:80.
30. Di Natale P, Pannone N. First-Trimester prenatal diagnosis of Sanfilippo C disease. *Prenatal Diagn* 1987;7:603.
31. Poenaru L. First trimester prenatal diagnosis of metabolic diseases: A survey of countries from the European Community. *Prenat Diagn* 1987; 7:333.
32. Nowakowski RW, Thompson JN. Sanfilippo syndrome type D. A spectrophotometric assay with prenatal diagnostic potential. *Pediatr Res* 1989;26:462.
33. Paige K, Mazur A, Manor O, Charow J, Esplin J, Gribble J, et al. Acceleration of retarded growth in children with Gaucher diseases after treatment with alglucerase. *The Journal of Pediatrics* 1996;129(1):149-53.
34. Braulin E, Mackey-Bojack S, Panoskaltis Mortari A y col. Cardiac functional and histopatologic findings in humans and mice with mucopolysaccharidosis Type I. *Pediatric Research* 2006; 59(1):27-32
35. Nuñez Gil I. Miocardiopatías Infiltrativas. *Sociedad Española de Cardiología* 2010: 2399
36. González-Meneses López A, Barcia Ramirez A, Díaz Rodríguez JL, Protocolo de actuación en las mucopolisacaridoses. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1:24-36
37. Gabriela N. Leal, Ana C. de Paula, Cláudia Leone and Chong A. Kim Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the young.* June 2010, pp. 254-261
38. Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, Ming-Ren Chen and col. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with

mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Molecular Genetics and Metabolism*. April 2016, Volume 117, Issue 4, pages 431-437.

- 39.** Guilherme Baldo, Angela Maria Vicente Tavares, Esteban González y col. Progressive heart disease in mucopolysaccharidosis type I mice may be mediated by increased cathepsin B activity. *Cardiovascular Pathology*. March-April, 2017 Volume 27: pp 45-50.
- 40.** Tomás Cianciulli, Horacio Prezioso, Jorge Laz. Nuevas Técnicas en Ecocardiografía. *Ediciones Journal*, Enero 2014, pag. 1-50.
- 41.** Benjamin W. Eidem, Frank Cetta, Patrick W. O'Leary. Ecocardiografía en Enfermedad Cardíaca Congénita Pediátrica y de Adultos. *Amolca*, 2014, pag 41-69.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Galjaard H. Genetic Metabolic Diseases. Early Diagnosis and Prenatal Analysis. Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980; 82-121.
2. Hopwood JJ, Morris CP. The mucopolysaccharidoses: Diagnosis, molecular genetics and treatment. Mol Biol Med 1990; 381-404.
3. Imarzumi M, Gushi K, Kriwit WI. Long term effects of bone marrow transplantation for inborn errors of metabolism a study of four patients with lysosomal storage diseases. Acta Paediatr ((Jpm) 1994;feb 36(1):30-6.
4. Duve Ch, Pressman BC, Gianetto R, Wattiaux R, Appelmans F. Tissue fraction studies. Intracellular distribution patterns of enzymes in rat liver tissue. Biochem J 1955; 60:604-617.
5. Gieselmann V. Lysosomal storage diseases. Biochim Biophys Acta 1995;1270:103-36.
6. Furst W, Sandhoff K. Activator proteins and topology of lysosomal sphingolipids catabolism Biochim Biophys Acta 1992; 1126:1-16.
7. Neufeld EF, Muenzer J. The Mucopolysaccharidoses. En: Sorriver CR, Beaudel, Sly SW, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. Ed. McGraw-Hill. 1995;2465-94.
8. Galjaard H. Genetic Metabolic Diseases. Early diagnosis and Prenatal Analysis Elsevier/North/Holland. Biomedical Press 1980;641-55.
9. Nowakowski RW, Thompson JN. Sanfilippo syndrome type D. A spectrophotometric assay with prenatal diagnostic potential. Pediatr Res 1989;26:462.
10. Braulin E, Mackey-Bojack S, Panoskaltsis Mortari A y col. Cardiac functional and histopatologic findings in humans and mice with mucopolysaccharidosis Type I. Pediatric Research 2006: 59(1):27-32
11. González-Meneses López A, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL, Protocolo de actuación en las mucopolisacaridoses. Protoc diagn ter pediatr. 2010; 1:24-36

12. Gabriela N. Leal, Ana C. de Paula, Cláudia Leone and Chong A. Kim Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidoses. *Cardiology in the young*. June 2010, pp. 254-261
13. Hsiang-Yu Lin, Chih-Kuang Chuang, Ming-Ren Chen and col. Cardiac structure and function and effects of enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidoses I, II, IVA and VI. *Molecular Genetics and Metabolism*. April 2016, Volume 117, Issue 4, pages 431-437.
14. Guilherme Baldo, Angela Maria Vicente Tavares, Esteban González y col. Progressive heart disease in mucopolysaccharidosis type I mice may be mediated by increased cathepsin B activity. *Cardiovascular Pathology*. March-April, 2017 Volume 27: pp 45-50.
15. Tomás Cianciulli, Horacio Prezioso, Jorge Laz. Nuevas Técnicas en Ecocardiografía. *Ediciones Journal*, Enero 2014, pag. 1-50.
16. Benjamin W. Eidem, Frank Cetta, Patrick W. O'Leary. Ecocardiografía en Enfermedad Cardíaca Congénita Pediátrica y de Adultos. *Amolca*, 2014, pag 41-69.