



**Centenario Hospital**

**Miguel Hidalgo**

**Centro de Ciencias de la Salud**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE  
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO.**

TESIS

PRESENTADA POR

**Cristian Mauritanya Muñoz Sánchez**

Para obtener el grado de especialista en

**Pediatría Médica**

Asesor:

Dr. Jaime Asael López Valdez

**Aguascalientes, Aguascalientes 23 noviembre 2023.**

**CARTA DE APROBACIÓN**



Dr. Jaime Asael López Valdez  
Asesor principal.

Dr. Rosendo Sánchez Anaya.  
Jefe de departamento de pediatría del CHMH.

Dra. Elba Jeanette Aguado Barrera  
Profesor titular.

Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla.  
Jefe del departamento de enseñanza e investigación del CHMH.



## COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/029/22  
Aguascalientes; Ags., 12 Abril de 2022

**DRA. CRISTIAN MAURITANYA MUÑOZ SÁNCHEZ**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 17 de Marzo de 2022, con número de registro 2021-R-14 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**\*CARACTERIZACION CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

  
**DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.  
JMAG/cmva\*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de  
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morín S/N  
Col. La Estación, C.P. 20259  
Aguascalientes, Ags.  
Tel. 449 994 67 20  
[www.aguascalientes.gob.mx](http://www.aguascalientes.gob.mx)



CHMH  
CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO  
Contigo al 100

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/029/22  
Aguascalientes; Ags., 12 de Abril de 2022

**DRA. CRISTIAN MAURITANYA MUÑOZ SÁNCHEZ**  
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 17 de Marzo de 2022, con número de registro 2021-R-14 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

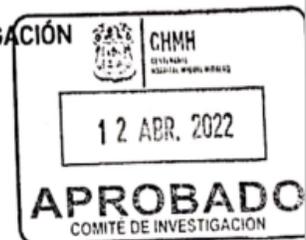
**\*CARACTERIZACION CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

ATENTAMENTE

  
DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA

VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.  
JMAG/cmva\*

2022 Año del 160 Aniversario Luctuoso de  
Don José María Bocanegra

Avenida Gómez Morin S/N  
Col. La Estación. C.P 20259  
Aguascalientes, Ags.  
Tel. 449 994 67 20  
[www.aguascalientes.gob.mx](http://www.aguascalientes.gob.mx)

CARTA DE VOTO APROBATORIO  
INDIVIDUAL

DOCTOR EN FARMACOLOGÍA  
SERGIO RAMÍREZ GONZALEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
P R E S E N T E

Por medio del presente como TUTOR designado del estudiante **CRISTIAN MAURITANYA MUÑOZ SÁNCHEZ** con ID 313722 quien realizó la tesis titulado: **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a los 22 días de noviembre de 2023.

  
DR. JAIME ASael LÓPEZ VALDEZ  
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado  
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado

Elaborado por: Depto. Apoyo al Posgrado.  
Revisado por: Depto. Control Escolar/Depto. Gestión de Calidad.  
Aprobado por: Depto. Control Escolar/ Depto. Apoyo al Posgrado.

Código: DO-SEE-FO-07  
Actualización: 01  
Emisión: 17/05/19



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 06/02/24

NOMBRE: MUÑOZ SÁNCHEZ CRISTIAN MAURITANYA ID 313722
ESPECIALIDAD: PEDIATRÍA MÉDICA LGAC (del posgrado): CRECIMIENTO, DESARROLLO Y MORBIMORTALIDAD PEDIÁTRICA
TIPO DE TRABAJO: ( X ) Tesis ( ) Trabajo práctico

TITULO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO
IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): UN DIAGNÓSTICO TEMPRANO, TRATAMIENTO OPORTUNO Y POR ENDE UNA MEJOR CALIDAD DE VIDA A PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnologica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
SI Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI X
No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

Genetics Medicine OPEN

Submit Log in Register

ABSTRACT | VOLUME 1, ISSUE 1, SUPPLEMENT, 100029, 2023

PDF [299 KB] Save Share Reprints Request

## P019: Mexican Clinical and Molecular Registry of mucopolysaccharidosis type VII

Ma Dolores Hernandez • Jaime Asael Lopez Valdez • Cristian Mauntanya Muñoz Sánchez • ...  
Carmen Amor Avila Rejón • José Elias Garcia Ortiz • Laura Flores • Show all authors

Open Access • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gimo.2023.100029> • Check for updates

PlumX Metrics

- Background
- Case presentation
- Conclusion
- Article info
- Related Articles

### Background

Sly syndrome (MPS VII, MIM 2532209) is an autosomal recessive disease with a multisystemic, severe and progressive condition. It is caused by biallelic mutations in the *GUSB* gene (7q11.21) leading to  $\beta$ -glucuronidase deficiency. Normally, this enzyme is involved in the degradation of three glycosaminoglycans (GAGs): heparan sulfate, dermatan sulfate and chondroitin sulfate; in his absence, the abnormally degraded GAGs accumulates in the lysosomes of different tissues leading to cellular malfunction. Although initially described associated with hydrops fetalis, it's now clear that other clinical characteristics can be present, ranging from early, severe, multisystem manifestations to a milder phenotype with

ADVERTISEMENT



**SUBMIT AN ABSTRACT!**  
Deadline: Nov. 17

Genetics Medicine OPEN

Submit Log in Register

ARTICLES | PUBLISHED | TOPICS | MULTIMEDIA | ABOUT | CONTACT

search for... search



## 2023

Volume 1, Issue 1, Supplement  
2023 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting  
14 March 2023 - 18 March 2023

Open Access

Current Issue Articles in Press Archive

ACMG Annual Meeting 2023 Abstract Supplement. Download PDF [here](#).

## AGRADECIMIENTOS

A Ultragenyx, por darme la oportunidad de presentar mi trabajo en el Congreso de Genética Humana 2022 en la ciudad de Acapulco y apoyar este proyecto desde sus inicios.

A mis pacientes y sus familias por permitirnos compartir un pedacito de su vida y aceptar participar en este estudio, gracias por su confianza.

A mi maestro, el doctor Jaime Asael por confiar en mí para este gran proyecto a pesar de la adversidad y darme la oportunidad de compartir su amor hacía el maravilloso mundo de la genética, por el gran amor hacía cada uno de sus pacientes.

Al doctor Víctor Monroy por escucharme, aconsejarme y no dejarme atrás, gracias por creer en mí.

A la maestra María Angélica por darme su tiempo y apoyo.

A los médicos tratantes de cada uno de nuestros pacientes, gracias por aceptar trabajar en este estudio, por su tiempo, colaboración y dedicación a sus pacientes.

A mis padres, por su gran amor, por su confianza, su apoyo, por darme las armas para lograr mis sueños, por darme raíces fuertes y alas gigantes.

A mis hermanas, por su amor, su alegría y recordarme siempre que tengo la fuerza para lograr todo lo que me proponga.

A Víctor por confiar en mí por tomarme de la mano, no soltarme, por su amor, cariño, comprensión y recordarme todos los días lo mucho que puedo lograr.

A mis amigos, Rocío e Idhyam, gracias por estar ahí cuando más lo necesitaba, gracias por apoyarme para entrar a esta aventura; Gladys, Eve, Ale, Denisse, Mike, Fredy y Héctor, gracias por todos los momentos juntos que han hecho que estos años sean nada aburridos, gracias por estar en los momentos tristes, felices, de lucha enojos y metas cumplidas ¡lo logramos! A todos, los quiero.

A Fany, gracias por tu apoyo, recuerda que la pediatría y la genética no se sueltan de la mano.

A Dios, por amarme tanto y nunca soltarme de la mano.

**DEDICATORIAS**

A Maritza, Kevin, Jade, Rocío, Edwin, Karla, Angélica, Romina, Daniel, Victoria, Younen, Hugo, Héctor y a todos los niños con MPS VII y a sus papás, que su mundo siempre este lleno de los sentimientos más bellos; recuerden que los tesoros más valiosos los encontramos en los libros, son los más deseados, pero poco conocidos y son los verdaderamente apreciados.

A todos mis pacientes que he conocido en mi vida como médico y que me han permitido aprender con y para ellos.

Al doctor Jaime, sé el gran amor y orgullo que siente por sus pacientes y el amor que ellos y sus padres tienen hacia usted, gracias por siempre luchar por ellos, esta es una pequeña muestra de todo su cariño.

A mis papis, Came y Jaime, gracias por su amor incondicional e infinito, gracias por siempre confiar en mí, por su esperanza, por su apoyo, su empatía, no saben lo feliz y orgullosa que me siento por ser su hija, gracias por todo, este logro también es suyo, los amo.

A mis hermanis, Kamelyn y Kamyła, gracias por el amor y la fuerza que me dan todos los días recordándome que todo es posible, las amo.

A Víctor, gracias por ser mi compañero de aventuras, mi otaku favorito, mi mejor amigo. Te amo.

A ti que comienzas una vida fuera del salón de clases, recuerda que al escuchar el galopeo de cascos no solo pienses en caballos, pueden ser cebras.

¡Maritza, Gracias por tus party's!

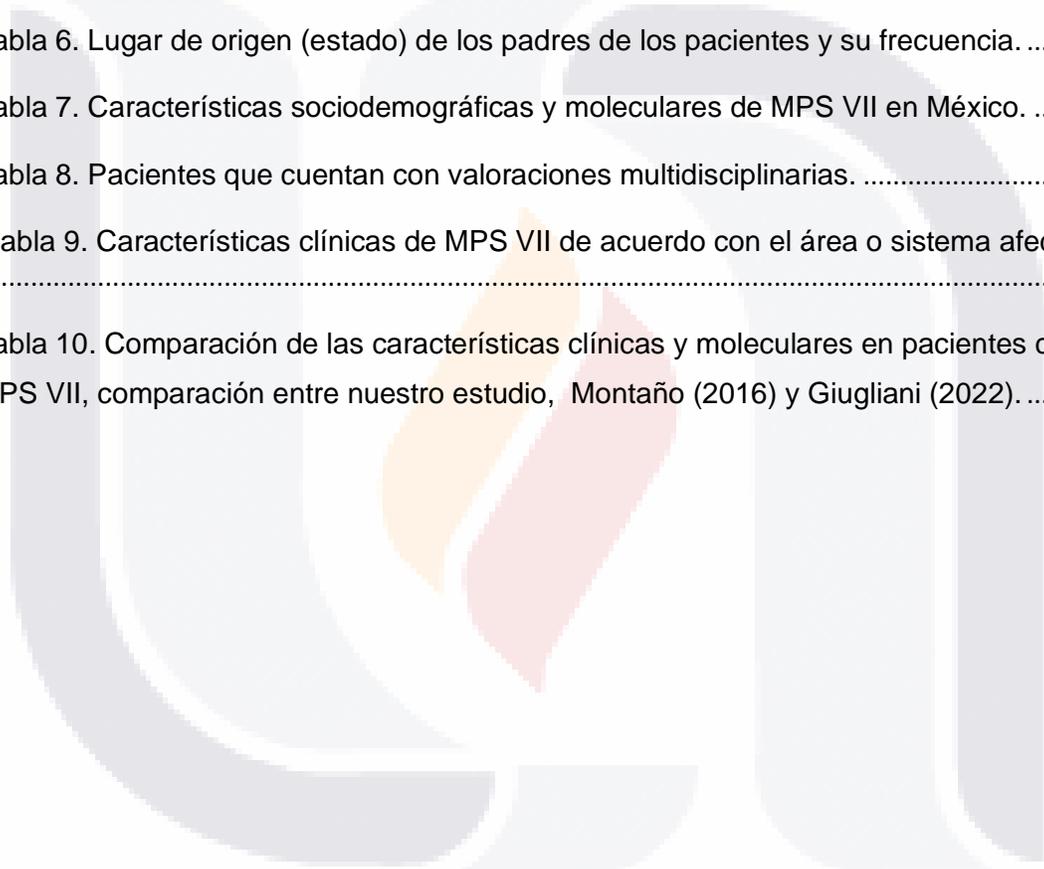
## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	3
<b>ÍNDICE DE GRÁFICAS</b> .....	4
<b>ACRÓNIMOS</b> .....	5
<b>RESUMEN</b> .....	6
<b>ABSTRACT</b> .....	8
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	10
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<i>TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS</i> .....	10
<i>INCIDENCIA</i> .....	11
<i>ENFERMEDADES LISOSOMALES</i> .....	12
<i>MUCOPOLISACARIDOSIS</i> .....	12
<b>MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII</b> .....	15
<i>ANTECEDENTES</i> .....	15
<i>INCIDENCIA</i> .....	16
<i>ETIOLOGÍA</i> .....	16
<i>CUADRO CLÍNICO</i> .....	16
<i>DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO</i> .....	19
<i>DIAGNÓSTICO</i> .....	19
<i>TRATAMIENTO</i> .....	20
<i>TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO</i> .....	20
<b>METODOLOGÍA</b> .....	22
<i>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</i> .....	22
<i>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</i> .....	22
<i>JUSTIFICACIÓN</i> .....	22
<i>DISEÑO DE ESTUDIO</i> .....	23
<i>OBJETIVO GENERAL</i> .....	23
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i> .....	23
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> .....	23
<i>POBLACIÓN DE ESTUDIO</i> .....	23

<i>MUESTRA Y PROCESO DE INVITACIÓN</i> .....	24
<i>OPERALIZACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VARIABLES</i> .....	24
<i>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</i> .....	26
<i>ASPECTOS DE BIOÉTICA</i> .....	26
<i>RECURSOS HUMANOS</i> .....	26
<i>RECURSOS MATERIALES</i> .....	27
<i>PRESUPUESTO</i> .....	27
<i>CONFLICTOS DE INTERÉS</i> .....	27
<b>RESULTADOS</b> .....	28
<i>ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICOS</i> .....	28
<i>ANÁLISIS DE ANTECEDENTES FAMILIARES Y PRECONCEPCIONALES</i> .....	32
<i>ANÁLISIS CLÍNICO</i> .....	32
<i>ANÁLISIS DIAGNÓSTICO</i> .....	33
<i>ANÁLISIS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE</i> .....	34
<b>DISCUSIÓN</b> .....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>GLOSARIO</b> .....	44
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	46
<b>ANEXOS</b> .....	51
<i>A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</i> .....	52
<i>B. CONSENTIMIENTO INFORMADO</i> .....	55

**ÍNDICE DE TABLAS**

	Pág.
Tabla 1. Grupos de enfermedades lisosomales según la enzima afectada.....	13
Tabla 2. Clasificación de Mucopolisacaridosis.....	14
Tabla 3. Características clínicas de MPS VII. ....	18
Tabla 4. Variables. ....	25
Tabla 5. Cronograma de actividades.....	26
Tabla 6. Lugar de origen (estado) de los padres de los pacientes y su frecuencia. ....	29
Tabla 7. Características sociodemográficas y moleculares de MPS VII en México. ....	30
Tabla 8. Pacientes que cuentan con valoraciones multidisciplinarias. ....	33
Tabla 9. Características clínicas de MPS VII de acuerdo con el área o sistema afectado. .....	36
Tabla 10. Comparación de las características clínicas y moleculares en pacientes con MPS VII, comparación entre nuestro estudio, Montaña (2016) y Giugliani (2022). ....	42



**ÍNDICE DE GRÁFICAS**

Pág.

Gráfica 1. Comparación de las características clínicas y moleculares en pacientes con MPS VII detectadas en este estudio y en los de Montaña y Giugliani.....41



## ACRÓNIMOS

CS: Condroitin sulfato.

DS: Dermatán sulfato.

EIM: Errores innatos del metabolismo.

FDA: Food and Drug Administration.

GAGS: Glicosaminoglicanos.

HF: Hidrops fetal.

HS: Heparán sulfato.

ICIMD: International classification of inherited metabolic disorders.

MIM: Online Mendelian Inheritance in Man.

MLPA: amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples.

MPS: Mucopolisacaridosis.

NIHF: hidropesía fetal no inmunitaria.



## RESUMEN

Introducción: El síndrome Sly (MPS VII) (MIM #2532209), es una enfermedad autosómica recesiva con afección multisistémica, grave y progresiva, caracterizada por presencia de hidrops fetal dentro de su espectro clínico. Es ocasionada por deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucuronidasa codificada por el gen *GUSB* (7q11.21), cuya función es degradar dermatán-sulfato, condroitin-sulfato y heparán-sulfato. Se considera de las MPS menos frecuentes, con incidencia 1:2,000,000 recién nacidos vivos y 200 casos reportados a la fecha. Objetivo: Realizar el primer estudio en México para describir características sociodemográficas, clínicas y moleculares de pacientes con MPS VII. Material y Métodos: Previa autorización del Comité en Ética e Investigación, se realizó un estudio retrospectivo, transversal, multicéntrico de los pacientes con MPS VII diagnosticados en México. El análisis descriptivo de todas las variables encontradas se realizó mediante Excel y SPSS. Resultados: Se incluyeron 13 pacientes de 7 estados del país con MPS VII, detectándose 53.84% mujeres, con relación 1.16 mujeres: 1 hombre; 30.76% finados; edad promedio 11.4 años (rango 1-20 años); edad promedio diagnóstico 7.9 años (rango 2 meses -15 años); 30.76% consanguinidad, 30.76% endogamia, 38.46% antecedente de abortos en los padres, 53.80% hidrops fetal, 100% facies tosca, 75% discapacidad intelectual, 53.84% hepatoesplenomegalia, 46.15% opacidad corneal, 100% epicanto, 38.46% valvulopatía cardíaca, 61.53% talla baja, 100% con actividad enzimática baja, 53.84% presentaron la variante c.526C>T y se reportaron las variantes c.308G>A, c.383C>T, c.1192C>T, c.1222C>T, c.1232G>, c.1244C>T, c.1742T>C. Ningún paciente cuenta con trasplante de células madre y 30.76% se encuentran en terapia enzimática. Conclusiones: Primer estudio en describir características clínicas, bioquímicas y moleculares de 13 pacientes con MPS VII en México. Los hallazgos clínicos concuerdan con lo reportado en la literatura, ya que la facies gruesa, macrocefalia, cuello corto, puente nasal deprimido, pelo áspero, cejas pobladas, dientes espaciados, pectum carinatum, hepatomegalia, talla baja, disostosis múltiple, contracturas articulares, pérdida de amplitud de los movimientos

y alteraciones neurológicas representan el mayor porcentaje del fenotipo característico de esta entidad; excepto mano en garra, disostosis múltiple y epicanto.

Palabras clave: MPS VII, Síndrome Sly,  $\beta$ -glucuronidasa, GUSB



## ABSTRACT

Background: Sly syndrome (MPS VII) (OMIM #2532209), is an autosomal recessive disease with multisystem, severe and progressive disease, characterized by the presence of fetal hydrops within its clinical spectrum. It is caused by deficiency of the enzyme  $\beta$ -glucuronidase encoded by the *GUSB* gene (7q11.21), responsible for degrading dermatan-sulfate, chondroitin-sulfate and heparan-sulfate. It is considered one of the least frequent MPS, with incidence 1:2,000,000 live births and 200 cases reported to date. Objective: To conduct the first study in Mexico to describe sociodemographic, clinical and molecular characteristics of patients with MPS VII. Material and Methods: With the prior authorization of the Ethics and Research Committee, a retrospective, cross-sectional, multicenter study of patients with MPS 7 diagnosed in Mexico was conducted. The descriptive analysis of all the variables found was performed using Excel and SPSS. Results: A total of 13 patients from 7 states of the country with MPS VII were included, 53.84% of whom were women, with 1.16 women: 1 man; 30.76% deceased; mean age 11.4 years (range 1-20 years); mean age diagnosis 7.9 years (range 2 months -15 years); 30.76% consanguinity, 30.76% inbreeding, 38.46% history of parental miscarriages, 53.80% fetal hydrops, 100% facies tosca, 75% intellectual disability, 53.84% hepatosplenomegaly, 46.15% corneal opacity, 100% epicanthus, 38.46% valvular disease, 61.53% were short in stature, 100% had low enzyme activity, 53.84% had the c.526C>T variant and the variants c.308G>A, c.383C>T, c.1192C>T, c.1222C>T, c.1232G>, c.1244C>T, c.1742T>C. No patient has a stem cell transplant and 30.76% are on enzyme therapy. Conclusions: This is the first study to describe the clinical, biochemical and molecular characteristics of 13 patients with MPS VII in Mexico. The clinical findings are consistent with what has been reported in the literature, as the gross facies, macrocephaly, short neck, depressed nasal bridge, coarse hair, bushy eyebrows, spaced teeth, pectum carinatum, hepatomegaly, short stature, multiple dysostosis, joint contractures, loss of range of motion and neurological alterations represent the largest percentage of the

characteristic phenotype of this entity; except clawed hand, multiple dysostosis and epicanthus.

Key words: MPS VII, Sly syndrome,  $\beta$ -glucuronidase, GUSB



## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

#### *TRASTORNOS METABÓLICOS HEREDITARIOS.*

Los trastornos metabólicos hereditarios o errores innatos del metabolismo (EIM) son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por alteraciones de origen genético que producen modificaciones en la estructura y función de moléculas proteicas específicas, con consecuencias clínicas y patológicas diversas.(1)

Las enfermedades metabólicas pueden resultar por la deficiencia en una enzima, con la subsecuente acumulación de un compuesto eventualmente tóxico o el almacenamiento del sustrato, con disminución de los metabolitos ulteriores al bloqueo e incremento de los producidos por vías metabólicas alternas, pero también por defectos en la síntesis, remodelamiento, transporte o defectos de tráfico. La mayor parte de estas alteraciones son heredadas de forma autosómica recesiva, pero algunas presentan un patrón autosómico dominante o ligado al cromosoma X, pero en segundo lugar se debe tener en cuenta que los factores epigenéticos, el microbioma y factores ambientales juegan un papel importante. En la actualidad se ha descrito que no sólo un gen puede producir alteraciones en una enzima, sino que los transportadores o modificadores postranscripcionales pueden afectarse, dando como resultado la amplia presentación clínica de estos padecimientos.

Los errores innatos del metabolismo requieren de un diagnóstico oportuno para la aplicación de tratamiento temprano evitando secuelas importantes que incluyen la muerte del paciente; la edad pediátrica es la etapa en que la mayoría estas enfermedades suelen manifestarse, algunas de ellas desde el nacimiento, otras en la adolescencia sin embargo hay algunas que son diagnosticadas en la edad adulta al presentarse con signos o síntomas que pueden desorientar al médico.(2)

La relevancia de estas condiciones radica en que, dentro de las enfermedades raras, son un grupo de patologías que pueden ser tratadas si el diagnóstico es oportuno, ya que actualmente se cuenta con tratamientos médicos o dietéticos específicos para algunas de ellas por lo que en la última década el pronóstico favorable va en aumento. (2)

La literatura menciona que en 1 de cada 2500 nacimientos se reportará un error innato del metabolismo donde se encontrarán gran diversidad y por lo tanto características muy específicas. Actualmente se cuentan con pruebas de detección para algunas de estas patologías que pueden ser aplicadas desde el periodo neonatal, sin embargo, algunos factores como falsos negativos, presentación clínica, falta de conocimiento sobre estas patologías, transfusiones, falta de recursos o accesos a pruebas diagnósticas, entre otros, pueden ser algunas razones para el diagnóstico tardío.(1,2)

**INCIDENCIA.**

Aunque individualmente raros, los trastornos metabólicos hereditarios colectivamente presentan una incidencia de 1:500 a 1:1500 recién nacidos vivos (3,4) afectando del 2 al 4% de la población (5). En México la incidencia es 22 casos por cada 10,000 recién nacidos vivos (6).

Según el ICIMD (International classification of inherited metabolic disorders) han descrito aproximadamente 1450 enfermedades metabólicas divididas en 24 grupos; el grupo 19 es el correspondiente a los trastornos de la degradación de moléculas complejas englobando a las enfermedades lisosomales (Imagen 1) (7).

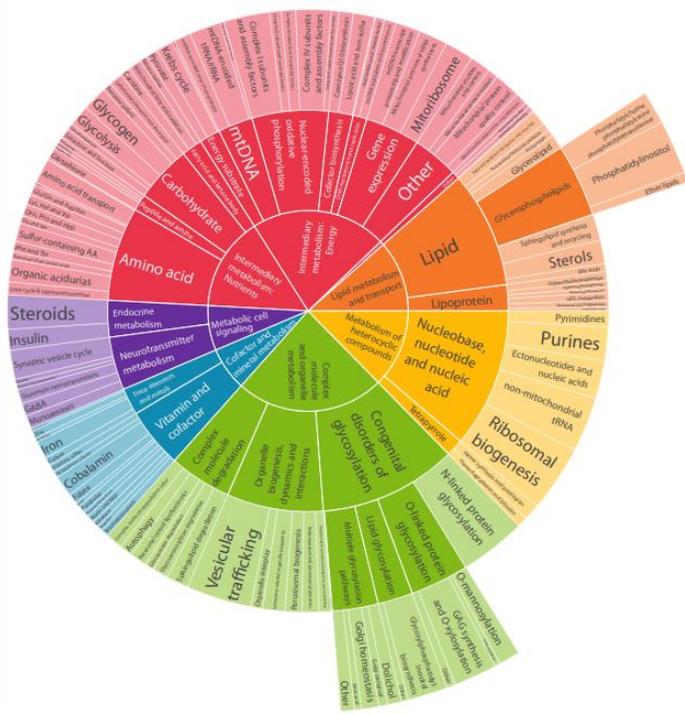


Imagen 1. Clasificación internacional de trastornos metabólicos hereditarios. El tamaño de cada sección del gráfico es directamente proporcional al número de trastornos en ese grupo.

### *ENFERMEDADES LISOSOMALES.*

Las enfermedades lisosomales son un subgrupo de EIM que afectan la función del lisosoma. Según Frances M. comprenden un grupo de más de 70 enfermedades, la mayor parte de ellas, con herencia autosómica recesiva, de los cuales tres son ligados al X. Estos trastornos son causados por variantes patogénicas en genes que codifican proteínas lisosomales afectando su función y llevando a la acumulación gradual de sustratos dentro del lisosoma (8)(9), este desbalance puede variar entre los tejidos, el estadio de desarrollo o el antecedente genético. La falla en la degradación del sustrato produce disfunción o muerte celular (5).

Clínicamente las enfermedades lisosomales son heterogéneas, dependiendo de la enzima afectada, el tipo de variante patogénica, en que órganos se acumule el sustrato, edad del paciente, factores ambientales y genes modificadores (Tabla 1) (8). Las características clínicas y fenotípicas dependerán del genotipo, presentando cuadros graves si se observan de inicio temprano o más leves si son tardías por lo que se han iniciado actividades para la detección temprana de estas enfermedades teniendo como objetivo reducir la morbilidad y mortalidad (10).

Las enfermedades lisosomales se consideran raras o muy raras al contar con una incidencia baja, sin embargo, su incidencia combinada es de 1 caso por cada 5000 personas a 1 caso por cada 8000 recién nacidos vivos (9).

### *MUCOPOLISACARIDOSIS.*

Las Mucopolisacaridos (MPS) son enfermedades metabólicas huérfanas (también llamadas raras o ultra raras) causadas por alteraciones genéticas que conducen a una deficiencia de enzimas lisosomales necesarias para el metabolismo o degradación de los glucosaminoglicanos también conocidos como mucopolisacáridos (11, 12), éstos son polisacáridos de cadenas largas o ramificados de unidades repetidas de disacáridos (condroitin sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato, heparán sulfato, ácido hialurónico) (13), provocando signos y síntomas según el órgano o sistema involucrado llevando así a un cuadro clínico heterogéneo de diversa intensidad y alteraciones específicas (12). El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, análisis bioquímico y confirmación con la determinación enzimática correspondiente (Tabla 2) (14, 15, 16).

Tabla 1. Grupos de enfermedades lisosomales según la enzima afectada.

<b>Función de la enzima</b>	<b>Enfermedades.</b>
<i>Defecto en la degradación de componentes esfingolípidos.</i>	Enfermedad Fabry. Enfermedad Farber (Lipogranulomatosis de Farber). Enfermedad Gaucher tipo I,II, III y forma perinatal letal. Gangliosidosis GM1 tipo I, II y III. Gangliosidosis GM2: enfermedad de Tay Sachs tipo 1, 2 y 3. (Infantil, juvenil, adulto). Gangliosidosis GM2: Enfermedad de Sandhoff. Gangliosidosis GM2: Deficiencia del activador GM2. Enfermedad Krabbe: Leucodistrofia de células globoides. Leucodistrofia metacromática I, II y III. (Infantil tardío, juvenil y adulto). Enfermedad Niemann Pick A, B.
<i>Defectos en la degradación del glucógeno.</i>	Enfermedad Pompe
<i>Defectos en la degradación de la porción de glicanos de las glicoproteínas.</i>	Manosidosis A tipo I, II, III. Manosidosis B. Fucosidosis. Aspartilglucosaminuria. Enfermedad Schindler tipo I, II (Enfermedad de Kanzaki), III. Sialidosis tipo I (Síndrome de mioclono de la mancha roja cereza). Sialidosis tipo II (Mucopolipidosis I). Galactosialidosis.
<i>Defectos en la degradación o transporte de colesterol, ésteres de colesterol o lípidos complejos.</i>	Deficiencia de lipasa ácida: enfermedad de Wolman y enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol. Lipofuscinosis ceroides neuronales CLN1: Enfermedad de Haltia-Santavuor. CLN2: Enfermedad de Jansky-Bielschowskyb. CLN3: Listón- Spielmeyer. Enfermedad Sjogren. CLN4: Enfermedad de Parry y Kufs tipo A y B. CLN5: Variante finlandesa. CLN6: Lago Cavanagh, variante india. CLN7: Variante turca. CLN8: Epilepsia del norte, con retraso mental. CLN9, CLN10, CLN11. CLN12: Síndrome de Kufor-Rakeb o PARK9. CLN13, CLN14.
<i>Defectos de modificación postraduccional.</i>	Deficiencia múltiple de Sulfatasa. Mucopolipidosis II: Enfermedad de células Ib Mucopoliposis II: Polidistrofia pseudo-Hurler. Mucopolipidosis III: Variante pseudo Polidistrofia de lanzador.
<i>Defectos de las proteínas integrales de membrana.</i>	Cistinosis. Enfermedad Danon. Enfermedad de almacenamiento de ácido siálico infantil. Enfermedad Salla. Enfermedad Niemann Pick C1 y C2. Mucopolipidosis IV.
<i>Múltiples deficiencias de enzimas lisosomales:</i>	Enfermedad Hermansky-Pudlak tipo 1,2,3,4,5,6,7,8,9. Síndrome de Griscelli 1: Síndrome de Elejalde. Síndrome de Griscelli 2. Enfermedad Chédiak-Higashib.
<i>Mucopolisacaridosis</i>	Mucopolisacaridosis tipo I Mucopolisacaridosis tipo II Mucopolisacaridosis tipo III Mucopolisacaridosis tipo IV Mucopolisacaridosis tipo VI Mucopolisacaridosis tipo VII Mucopolisacaridosis tipo IX Mucopolisacaridosis tipo X

Tabla 2. Clasificación de Mucopolisacaridosis.

MPS	Epónimo	Enzima	GAGS en orina	Gen y Locus	Signos clínicos frecuentes	Mecanismo de herencia
I	<b>Síndrome Hurler</b>	Alfa-L-iduronidasa	Dormitan y heparán sulfato	<i>IDUA</i> , 4p16.3	Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, pérdida de la audición, opacidad corneal, hepatoesplenomegalia, talla baja, compresión medular, disostosis múltiple, rigidez articular, enfermedades cardíacas, hernias umbilicales, inguinales, síndrome del túnel carpiano.	Autosómico recesivo
II	<b>Síndrome Hunter</b>	Iduronato-L-sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato	<i>IDS</i> , Xq28	Grave y moderada, MPS IIA en los primeros meses, MPS IIB 3-4 años. Trastorno cognitivo, micrognatia, facies tosca, macroglosia, degeneración de retina, opacidad corneal miocardiopatía, hepatoesplenomegalia, hirsutismo, cuello y tórax corto, manos en garra, hiperCIFosis lumbar, engrosamiento de tejidos blandos y cartilagos, valvulopatías cardíacas, apnea del sueño.	Ligado a X recesivo
III	<b>Síndrome Sanfilippo A</b>	N-sulfoglucosamina sulfohidrolasa	Heparán sulfato	<i>SGSH</i> , 17q25.3	Retardo del neurodesarrollo, deterioro cognitivo progresivo a partir de los 6-10 años, hiperactividad, agresividad, trastornos del sueño, espasticidad, disfunción motora. Rasgos dismórficos no tan evidente, dolicocefalia, labio inferior grueso y evertido, hernias inguinales, crecimiento puede ser normal. Alteraciones esqueléticas o cardíacas son raras.	Autosómico recesivo
	<b>Síndrome Sanfilippo B</b>	a-N-acetilglucosaminidasa		<i>NAGLU</i> , 17q21.2		
	<b>Síndrome Sanfilippo C</b>	a-glucosaminido-N-acetiltransferasa		<i>HGSNAT</i> , 8p11.21		
	<b>Síndrome Sanfilippo D</b>	N-acetilglucosamina-6-sulfatasa		<i>GNS</i> , 12q14.3		
IV	<b>Síndrome Morquio A</b>	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán y condroitín sulfato	<i>GALNS</i> , 16q24.3	Displasia Esquelética, disfunción motora, hiperflexibilidad articular, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo. Talla baja, tronco corto, genu valgo, inestabilidad de la columna cervical, pectus carinatum, prognatismo, hipoplasia odontoidea, metacarpos cortos y anchos, cabezas femorales aplanadas.	Autosómico recesivo
	<b>Síndrome Morquio B</b>	B-galactosidasa	Queratán sulfato	<i>GLB1</i> , 3p22.3		
VI	<b>Síndrome Maroteaux-Lamy</b>	N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (denominada arilsulfatasa B)	Condroitín sulfato, dermatán sulfato	<i>ARSB</i> , 5q14.1	Displasia Esquelética, disfunción motora, cifosis, defecto cardíaco, opacidad corneal. No presentan trastorno cognitivo. Talla baja, disostosis múltiple, valvulopatías y miocardiopatías como principal causa de muerte.	Autosómico recesivo
VII	<b>Síndrome Sly</b>	$\beta$ -glucuronidasa	Dermatán y heparán sulfato	<i>GUSB</i> , 7q11.21	Hidrops fetal, hepatomegalia, esplenomegalia displasia esquelética, opacidad corneal, retardo del desarrollo psicomotor, erosiones acetabulares.	Autosómico recesivo
IX	<b>Síndrome Natowicz</b>	Hialuronoglucosaminidasa 1	Ácido hialurónico	<i>HYAL1</i> , 3p21.31	Masas de tejido blando periarticular, cambios medio faciales, talla baja, facies tosca, ictiosis, trastorno cognitivo, hipoacusia, hepatoesplenomegalia.	Autosómico recesivo
X	<b>Deficiencia de ARSK</b>	Arilsulfatasa K	Condroitín sulfato, dermatán sulfato	-	Alteraciones oftalmológicas, tórax corto, talla baja, disostosis múltiple, hepatoesplenomagelia, alteraciones neurológicas.	-

## **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII.**

### *ANTECEDENTES.*

Las mucopolisacaridosis son trastornos genéticos causados por deficiencias enzimáticas lisosomales específicas imprescindibles para el catabolismo de los glicosaminoglicanos (GAGS), la acumulación de éstos genera signos y síntomas de gran espectro clínico.(12).

En 1965 McKusick y asociados, clasificaron 6 tipos de Mucopolisacaridosis de acuerdo a sus características clínicas (17), sin embargo, en 1968 y 1972, se reportaron varias mucopolisacaridosis atípicas que no se ajustaban a estos tipos establecidos, lo que proporcionó evidencia de una mayor heterogeneidad genética. Otros investigadores descubrieron que las células de estos pacientes acumulan cantidades anormales de mucopolisacáridos en las células lo que puede corregirse agregando la enzima faltante. Neufeld y Hall realizaron estudios en células de un paciente con lo que confirmaron la impresión clínica de que presentaba un cuadro clínico no descrito de mucopolisacaridosis. Otros estudios mostraron que esta enfermedad se encontraba asociada con una deficiencia casi total de beta glucuronidasa. (18-21).

La mucopolisacaridosis tipo VII o Síndrome Sly (MPS VII) (MIM #2532209) (22), fue descrita por William Sly en 1973 llamándola "I cell disease" donde reportaba similitudes con las otras Mucopolisacaridosis respecto a las alteraciones musculoesqueléticas, alteraciones pulmonares y bajos niveles de B-glucuronidasa, pero presentaban retraso grave en el desarrollo psicomotor de manera temprana (23, 24).

La MPS VII es la enfermedad enzimática lisosomal con menos frecuencia, referida en algunos artículos como ultra rara, de difícil diagnóstico, grave y progresiva, causada por la deficiencia de la actividad enzimática de la beta-glucorinidasa (GUSB) (25) la cual participa en la degradación de glicosaminoglicanos como dermatán sulfato, controitin 4 sulfato, condroitin 6 sulfato (36) y heparán sulfato, la acumulación progresiva de ellos conduce a la disfunción de numerosos órganos y tejidos por lo que el síndrome Sly se caracteriza por la presencia de trastornos neurológicos, oftalmológicos, dentales, gastrointestinales, cardiovasculares, musculoesqueléticos, pulmonares, otorrinolaringológicos (26) y de manera importante el antecedente de hidrops fetal no inmune dentro de su espectro clínico. Aún se encuentra en estudio la clasificación de su severidad,

aunque se ha relacionado la progresión grave de la enfermedad con la presencia de hidrops fetal no inmune (25,27).

#### *INCIDENCIA.*

Se presenta 1:300,000 a 1:2,000,000 de recién nacidos vivos aproximadamente (28), pero es posible que muchos no hayan sido diagnosticados al presentar muerte in útero por hidrops fetal, reportándose éste como el fenotipo más frecuente (29).

#### *ETIOLOGÍA.*

Es una patología con herencia recesiva, por lo que ambos padres deben transmitir el alelo afectado, *GUSB*, localizado en el brazo largo del cromosoma 7q11.21-7q11.22, reportándose entre 64- 68 variantes patogénicas (29-32) éste abarca 20 kb y contiene 12 exones (32); es el resultado de variantes patogénicas bialélicas en el gen *GUSB* (MIM\*611499), que codifica la enzima lisosomal  $\beta$ -glucuronidasa, hidrolasa lisosomal que participa en la degradación de glucosaminoglicanos que contienen ácido glucurónico (33). Se han encontrado al menos 68 variantes patogénicas el gen *GUSB* causantes de MPS VII, en su mayoría sustituciones de un solo nucleótido que reducen o eliminan la función de la  $\beta$ -glucuronidasa [Human Gene Mutation Database] (34). El aislamiento y la caracterización del ADNc de *GUSB* humano facilitó la investigación de la heterogeneidad alélica en pacientes con MPS VII, dando lugar a la gravedad y variabilidad clínica. (28,29,32).

#### *CUADRO CLÍNICO.*

En la MPS VII, los hallazgos clínicos no son visibles al nacimiento (35), generalmente los síntomas suelen aparecer entre los 2 y 3 años de edad, excepto por el hidrops fetal (HF) que se presenta de manera prenatal (31, 34). Cuenta con una presentación clínica grave descrita en la literatura con antecedente de hidrops fetal no inmune (NIHF) (29), el cual se define como la presencia de líquido extracelular de 2 o más cavidades corporales (ascitis, derrame pericárdico, pleural, o edema cutáneo generalizado) que no es debido por aloinmunización de glóbulos rojos, detectada mediante ultrasonido prenatal (25,30,36); el hidrops fetal no inmune puede presentarse de 1/1700 - 1/3000 embarazos, 9 veces más que el hidrops fetal asociado a aloinmunización el cual representa sólo el 10% (36).

El antecedente de HF es una complicación poco común en el embarazo y es letal , y suele reportarse como pérdidas fetales en la familia (36). El NIFH se ha asociado a los efectos de obstrucción hepática sinusoidal y filtración por lo que también pueden presentar síndrome colestásico (25).

Montaño, cuenta con la cohorte más grande que se ha realizado hasta el momento recopilando hallazgos clínicos en la exploración física de 56 pacientes con MPS VII (29), en la siguiente tabla se muestran la variedad clínica de los pacientes con MPS VII (Tabla 3) (1-39).

Los problemas neurológicos más comunes en estos pacientes son el vocabulario limitado y la discapacidad intelectual (29). Se han identificado cambios en las neuronas que son sugestivos de actividad autofágica aumentada, lo que conlleva a la discapacidad de aprendizaje y memoria en estos pacientes (37). También pueden presentar alteraciones en el comportamiento (hiperactividad, trastorno de déficit de atención y frustración extrema) (34). El deterioro cognitivo se ha atribuido al acumulo continuo de heparán sulfato en el transcurso de la enfermedad.(39).

Tabla 3. Características clínicas de MPS VII.

Región afectada	Hallazgos principales
<b>Alteraciones de cabeza y cuello:</b> 	-Perímetro cefálico aumentado. -Facies con rasgos gruesos (facies tosca). -Frente amplia. -Perfil nasal plano. -Cuello corto.
<b>Alteraciones oftalmológicas:</b> 	-Opacidad corneal. -Cejas gruesas y pobladas. -Disminución de la agudeza visual -Fotosensibilidad. -Astigmatismo. -Hipermetropía.
<b>Alteraciones otorrinolaringológicas:</b> 	-Otitis media de repetición. -Implantación baja de orejas. -Hipoacusia. -Infecciones de vías respiratorias superiores recurrentes. -Ronquidos. -Rinorrea. -Alteración en la mecánica de la deglución. -Lengua larga y ancha. -Retraso en la dentición. -Dientes en clavija. -Dientes separados. -Hipertrofia gingival. -Caries frecuentes -Hipertrofia amigdalina/adenoides
<b>Alteraciones cardiorrespiratorias:</b> 	-Función pulmonar disminuida. -Enfermedad pulmonar obstructiva. -Apnea del sueño. -Bronquitis crónica. -Valvulopatías. -Miocardiopatías.
<b>Alteraciones a nivel abdominal:</b> 	-Hepatomegalia. -Esplenomegalia. -Hepatoesplenomegalia. -Hernias inguinales. -Hernias umbilicales.
<b>Alteraciones musculoesqueléticas:</b> 	-Disostosis múltiple. -Pérdida de la movilidad. -Contracturas musculares. -Mano con dedos en flexión. Mano en garra. -Dedos curvos. -Rigidez articular. -Rango de movilidad articular disminuida. -Giba. -Cifosis. -Escoliosis. -Displasia acetabular. -Displasia de cadera.
<b>Alteraciones toracolumbares:</b> 	-Talla baja. -Tórax corto. -Pectus carinatum. -Pectus excavatum. -Deformidades de la parte superior e inferior de la columna vertebral.
<b>Alteraciones neurológicas:</b> 	-Regresión neurológica/deterioro neurológico. -Discapacidad intelectual. -Retraso en el lenguaje, -Vocabulario limitado. -Dificultad de atención. -Alteraciones del comportamiento (hiperactividad, trastorno de déficit de atención y frustración extrema).
<b>Hallazgos prenatales:</b> 	-Hidrops fetal.

**DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO.**

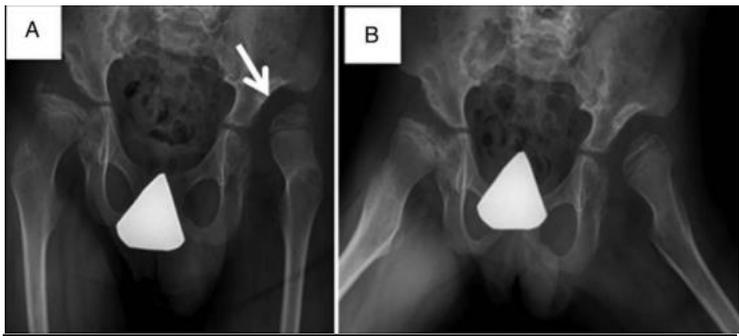


Imagen 2. Displasia de cadera progresiva en un paciente con MPS VII.

En cuanto a diagnóstico radiológico, se puede evidenciar una disostosis múltiple, en pelvis encontramos alas ilíacas redondeadas y ahusamiento inferior del mismo con un acetábulo no desarrollado, los fémures suelen ser cortos con

epífisis hipoplásicas y adelgazamiento cortical, con metáfisis ensanchada y ensanchamiento metacarpiano, la epífisis proximal de los fémures no se encuentra osificada (Imagen 2). En la mano se observan los metacarpos anchos y cortos y las falanges con un aspecto en forma de bala. En la proyección AP (imagen 3) se visualiza un engrosamiento de las costillas mejor conocidas como en forma de remo, en una proyección laterolateral de la columna dorsal y lumbar, los cuerpos vertebrales lumbares están deformados en cuña con aspecto de pico anterior (signo del pico de loro o ave)(flechas) y con angulación del tracto dorsal-lumbar (29,31).

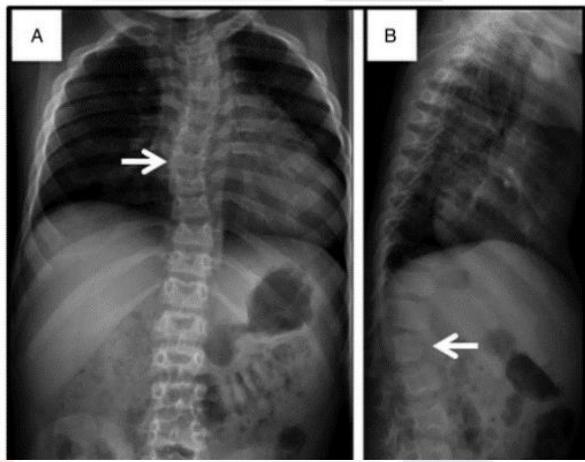


Imagen 3. A: Escoliosis leve. B: Crecimiento anterior irregular de la vertebra.

**DIAGNÓSTICO.**

El diagnóstico de la MPS tipo VII se realiza mediante la sospecha clínica o radiológica, la medición en orina de los GAGS (CS, DS, HS) o realizando la medición enzimática en sangre de la  $\beta$ -glucuronidasa como prueba confirmatoria, realizada en leucocitos, plasma o fibroblastos (31,34). Si está disponible se sugiere caracterizar la variante patogénica mediante estudio molecular del gen *GUSB* por secuenciación Sanger, secuenciación masiva o MLPA para búsqueda de deleciones o duplicaciones.(31,36) El estándar de oro es la medición enzimática en sangre, sin embargo, tiene muchas limitaciones ya que el tiempo en que la muestra es procesada es importante pudiendo dar

falsos negativos (30). El diagnóstico prenatal puede realizarse mediante amniocentesis, la cual debe realizarse a las 21 semanas de gestación, tiempo en el cual ya es posible encontrar niveles altos de GAGS (41); la recolección de vellosidades como diagnóstico prenatal mide la actividad de  $\beta$ -glucoronidasa. (15,28,41) o si se conoce la variante patogénica en la familia mediante estudio de vellosidades coriales desde las 10 semanas o amniocentesis a partir de las 15 semanas de gestación.

Al momento, se han caracterizado aproximadamente 68 variantes patogénicas localizadas, la más reciente reportada en Brasil en el año 2022 (39) y siendo la más común reportada en la literatura c.526C>T con más del 50% a nivel internacional (31,39).

#### *TRATAMIENTO.*

El tratamiento de los pacientes con MPS VII es multidisciplinario, ya que como se ha mencionado, son varios los sistemas afectados; el tratamiento es individualizado de acuerdo con el cuadro clínico que presente cada paciente con seguimiento médico multidisciplinario (28).

La investigación en busca de un tratamiento comenzó posterior al diagnóstico de los primeros casos, al ser una enfermedad poco conocida, con múltiples variantes patogénicas, su avance se ha frenado o ha sido poco desarrollada, sin embargo, contamos con el trasplante de células madre hematopoyéticas o la terapia de reemplazo enzimático específica para la MPS VII.

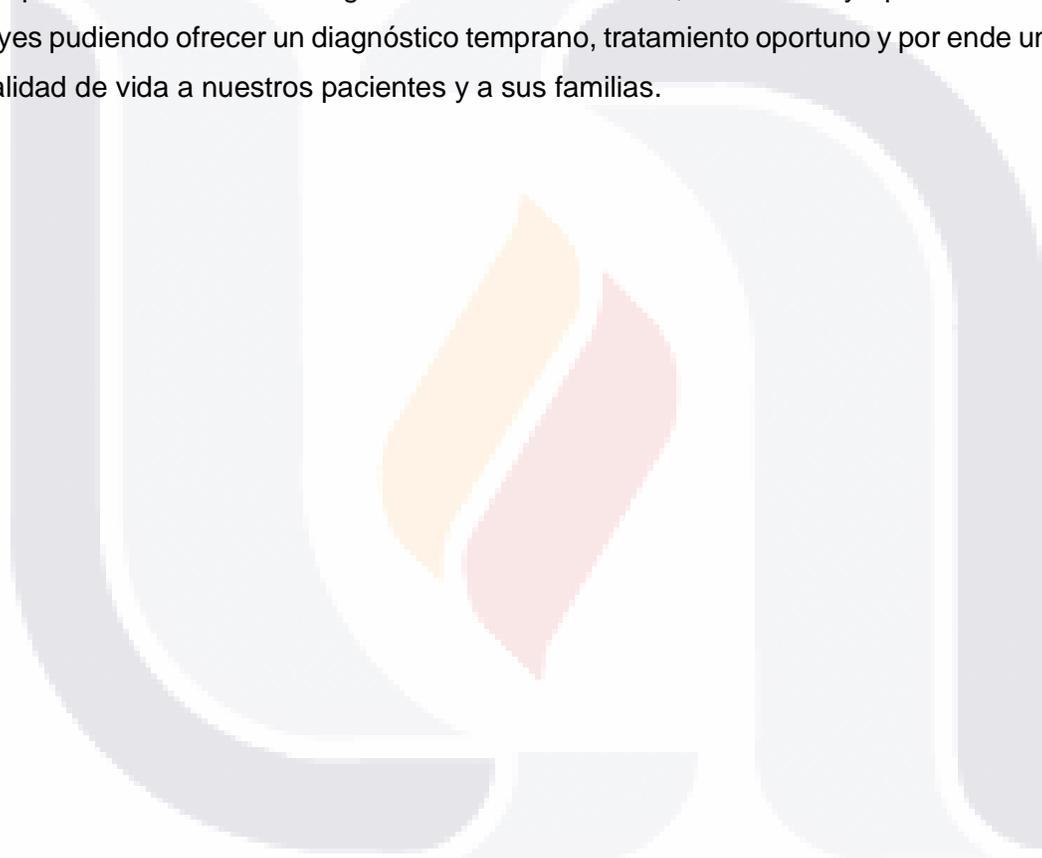
#### *TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.*

La vestronidasa alfa, es una  $\beta$ -glucoronidasa humana recombinante autorizada por la FDA (Food and Drug Administration) en el 2017, elaborada por Ultragenyx Pharmaceutical Inc. El estudio de este medicamento demostró que 4mg/kg de vestronidasa alfa administrada vía intravenosa cada 2 semanas, redujo los niveles de GAGS en orina después de 24 semanas de tratamiento (41-44). El último estudio publicado reporta los resultados de la aplicación de vestronidasa alfa 144 semanas después del inicio del tratamiento, mostrando mejoría significativa a pesar del largo tiempo, variabilidad de severidad del cuadro clínico entre cada participante y su capacidad funcional (43).

Actualmente se han registrado aproximadamente 200 casos a nivel mundial; se han realizado distintos estudios en diferentes países reportando la población más grande con

56 pacientes de 11 países en el año 2016 por Montaña, en el cuál nuestro país se encuentra incluido con un paciente femenino que representaba el 2% de la población con MPS VII en ese momento. (29)

Hasta el día de hoy no se cuenta con investigación mexicana que incluya pacientes con MPS VII, siendo este estudio el primero a nivel nacional donde se encuentra información acerca de las características morfológicas de los pacientes diagnosticados en México, áreas geográficas, prevalencia, epidemiología y evolución. Nuestro informe abre las puertas a nuevas investigaciones a nivel nacional, realización y aplicación de nuevas leyes pudiendo ofrecer un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y por ende una mejor calidad de vida a nuestros pacientes y a sus familias.



## **METODOLOGÍA**

### *PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.*

Alrededor del mundo se cuenta con pocos estudios realizados y publicados acerca de pacientes con mucopolisacaridosis tipo VII; en México no se cuenta con ningún estudio o registro del síndrome Sly. La MPS VII (Síndrome Sly) es una patología muy poco común, raramente diagnosticada a nivel mundial, cuenta en su espectro clínico con la presencia de hidrops fetal no autoinmune por lo que se toma como pérdidas diagnósticas por muerte in útero, sin embargo, médicos especialistas a nivel nacional cuentan con pacientes con éste diagnóstico lamentablemente no se cuenta con literatura o registros de pacientes con síndrome Sly en México.

### *PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.*

¿Cuáles son las características sociodemográficas, clínicas y moleculares de pacientes con MPS VII en México?

### *JUSTIFICACIÓN.*

La Mucopolisacaridosis tipo VII es de las enfermedades genéticas más raras a nivel mundial se han registrado aproximadamente 200 casos con mínimos estudios publicados acerca de la relación y características clínicas con las que cuenta la población Latinoamérica. En el estudio internacional realizado por Montañó publicado en el año 2016 en la que participa la población más grande con 56 pacientes de 11 países, se reportó el primer caso de MPSVII en México sin más literatura que involucre a nuestra población.

Éste estudio se realiza 7 años después del primer caso mexicano reportado el que participan todos los pacientes vivos y finados con diagnóstico molecular de MPS VII en el país siendo el primer registro clínico y molecular y la primera literatura publicada a nivel nacional acerca de este trastorno. Hasta el día de hoy no contamos con investigación mexicana que incluya pacientes con MPS VII siendo esta investigación la primera a nivel nacional donde se encuentra información acerca de las características morfológicas de los pacientes diagnosticados en México, áreas geográficas, prevalencia, epidemiología y evolución.

Nuestro informe abre las puertas a nuevas investigaciones a nivel nacional, realización y aplicación de nuevas leyes pudiendo ofrecer un diagnóstico temprano,

tratamiento oportuno y por ende una mejor calidad de vida a nuestros pacientes y a sus familias.

#### *DISEÑO DE ESTUDIO.*

Estudio *restrospectivo*, transversal, observacional y descriptivo multicéntrico

#### *OBJETIVO GENERAL.*

Realizar el primer registro y estudio en México para describir características sociodemográficas, clínicas y moleculares de pacientes con MPS VII.

#### *OBJETIVOS ESPECÍFICOS.*

Identificar las áreas geográficas en las que se presenta MPS VII en México, así como su prevalencia, epidemiología, características clínicas y evolución.

Comparar hallazgos clínicos encontradas en los pacientes mexicanos con MPS VII.

Contar con datos epidemiológicos confiables que nos ayuden a conocer las características clínicas en nuestra población y que en algún futuro se logren comparar con pacientes a nivel mundial.

#### *MATERIAL Y MÉTODOS.*

Previa autorización del Comité de Investigación y el de Ética en Investigación institucional, de marzo 2022 a septiembre de 2023, se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo multicéntrico de los pacientes con MPS VII diagnosticados en México. Recolección de antecedentes y criterios clínicos de pacientes previamente diagnosticados con MPS VII que se realiza desde el Centenario Hospital Miguel Hidalgo mediante correo electrónico o contacto telefónico a médicos especialistas que accedieron a participar en el estudio, con un consentimiento informado previamente firmado por familiares de los pacientes involucrados.

#### *POBLACIÓN DE ESTUDIO.*

Criterios de inclusión:

Pacientes vivos o finados con diagnóstico de MPS VII de cualquier edad y por cualquier método de detección, sexo indistinto, (pacientes o tutores) que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

Pacientes de los que no se diagnostique MPS VII de manera clínica, enzimática o molecular.

Criterios de eliminación:

Pacientes que rechacen participar en el estudio y pacientes que no presentan diagnóstico de MPS VII.

#### *MUESTRA Y PROCESO DE INVITACIÓN.*

Para este registro se eligió a todos aquellos pacientes mexicanos, independientemente de edad y sexo, que contaran con diagnóstico molecular confirmado de MPS VII que aceptaron participar en el estudio en el periodo abril 2022 a septiembre 2023. Todos los pacientes cuentan con carta de consentimiento informado para su participación en el estudio, así como para el registro fotográfico de acuerdo con las disposiciones éticas vigentes. Se realizó una recolección de datos demográficos básicos, antecedentes epidemiológicos, pre y posnatales, clínicos, imagenológicos, bioquímicos, enzimáticos y moleculares obtenidos a través de los médicos tratantes por medio de un formato de recolección de datos, el cuál fue estandarizado por nuestro grupo de estudio. No se realizó ninguna prueba experimental en los pacientes.

Cabe resaltar que todos los datos obtenidos fueron revisados y, de ser necesario, corregidos por nuestro grupo de estudio, en caso de que llegase a haber información incompleta o discordante. Así mismo, se mantuvo toda la información de forma confidencial de acuerdo con las guías de buenas prácticas clínicas vigentes.

#### *OPERALIZACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE VARIABLES.*

Los datos de las variables analizadas incluyeron datos demográficos como género, edad, lugar de nacimiento tanto del paciente como de los padres, genotipo del paciente, edad actual o al fallecimiento, edad de diagnóstico clínico, bioquímico y/o molecular, datos pre y perinatales de importancia, frecuencia de los signos y síntomas relacionados con la enfermedad, así como si cuentan con valoración por especialistas y resultados de estudios de laboratorio y/o gabinete.

Se utilizó el software SPSS para realizar el análisis estadístico descriptivo, incluyendo media, mediana, porcentaje valores de rango mínimo y máximo, dependiendo de la variable analizada. El análisis descriptivo de todas las variables encontradas se realizó mediante Excel y SPSS. Para el análisis de la prevalencia de signos y síntomas se tomaron solamente

los datos de aquellos pacientes en los que se reportó ausencia o presencia de la variable en cuestión, aquellos pacientes de los que no se logró conseguir o se desconocía el dato fueron excluidos de dicho análisis.

Tabla 4. Variables.

<b>Variables</b>	<b>Concepto</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad</b>	<b>Codificación</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Cuantitativa	Años	1-20
Sexo	Condición orgánica establecida por los genitales.	Cualitativa	No aplica	F: Femenino M: Masculino
Talla	Estatura de un individuo desde los pies hasta la coronilla.	Cuantitativa	Centímetros	49-148
Actividad enzimática	Cantidad de sustrato transformado en producto por la acción de una enzima en una unidad de tiempo.	Cuantitativa	mmol/L/h	Baja (<4.95mmol)/L/h
Consanguinidad	Parentesco entre uno más personas por mismo tronco familiar.	Cualitativa	No aplica	Si / No
Endogamia	Matrimonio entre personas de ascendencia común.	Cualitativa	No aplica	Si / No
Hidrops fetal	Acumulación de líquido en una cavidad orgánica.	Cualitativa	No aplica	Si / No
Características fenotípicas	Expresión del genotipo en el ambiente,	Cualitativa	No aplica	Si / No
Características genotípicas	Rasgos o características genéticas que posee un individuo.	Cualitativa	No aplica	Variantes en <i>GUSB</i>
Características demográficas	Rasgos particulares de una población.	Cualitativa	No aplica	Lugar de origen

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Tabla 5. Cronograma de actividades.

ACTIVIDADES	Febrero 2022	Marzo 2022	Abril 2022- septiembre 2023	Octubre 2023	Octubre – noviembre 2023
Revisión bibliográfica/ Marco teórico.	X				
Metodología.		X			
Presentación de protocolo a comité de Bioética e investigación.		X			
Recolección de datos.			X		
Elaboración de resultados.				X	
Análisis estadístico					X
Discusiones y conclusiones.					X

## ASPECTOS DE BIOÉTICA.

Nuestra investigación cumple con los estándares internacionales y mexicanos establecidos para la investigación en humanos como, la Declaración de Helsinki, de la asociación Médica Mundial sobre los principios éticos en la investigación en humanos, las disposiciones de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud y la NOM-012-SSA-2012 que establece estándares para la ejecución de proyectos de investigación en humanos relacionados con la salud.

## RECURSOS HUMANOS.

Se encontraron trabajando médicos pediatras, genetistas y neurólogos pediatras que facilitaron la interacción y comunicación entre los familiares y que brindaron la información necesaria para realizar este estudio; para la recolección e interpretación de datos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo nos encontramos: Doctor Jaime Azael López Valdez, investigador responsable, adscrito al departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo; la doctora Estefanía Durán médico pasante del servicio social del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, la maestra Angélica Ramírez, asesor metodológico, Jurisdicción Sanitaria 1, ISSEA.y Cristian Mauritanya Muñoz Sánchez,

médico residente de Pediatría Médica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, responsable de elaboración.

*RECURSOS MATERIALES.*

Equipo de cómputo personal con programa Excel y SPSS.

Impresora personal.

Hojas de papel.

Plumas y lápices.

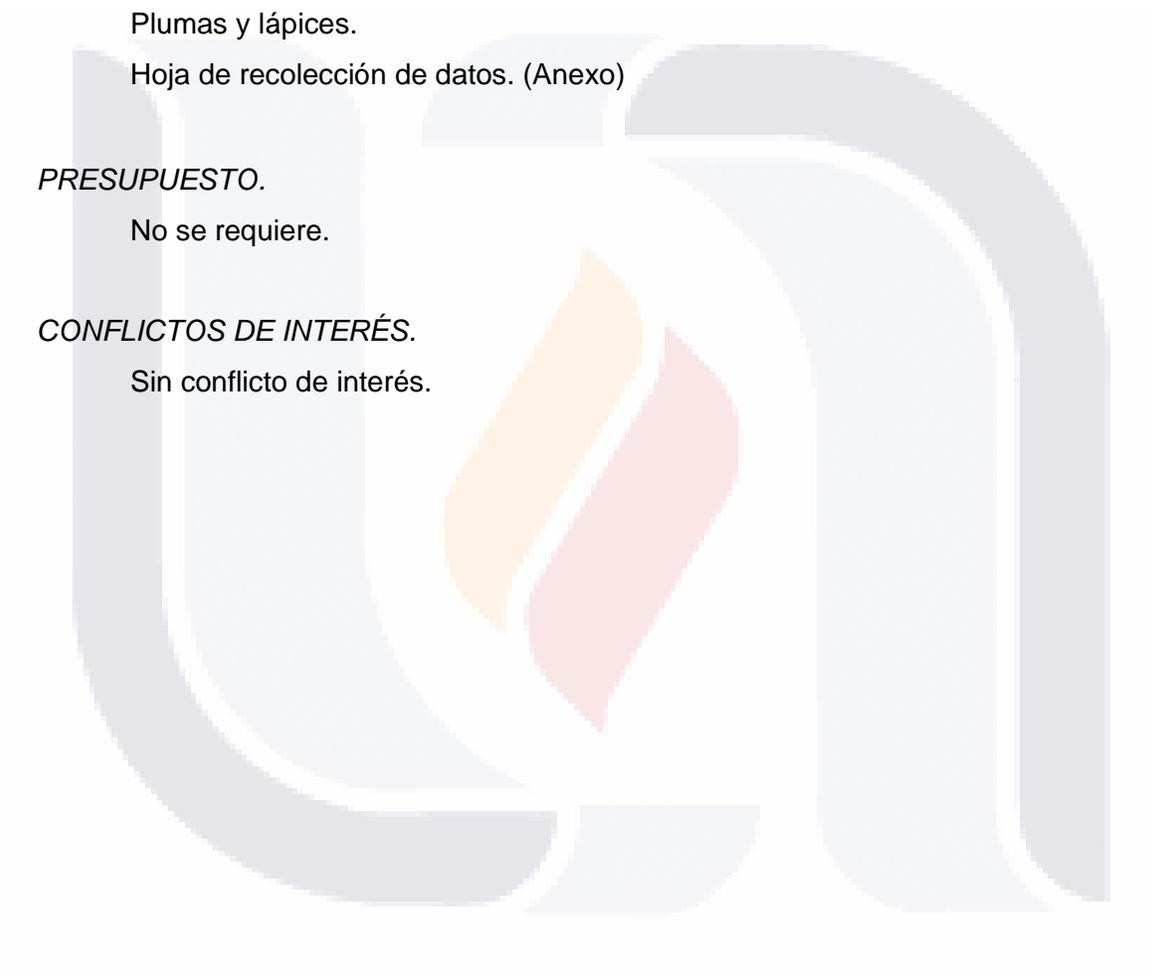
Hoja de recolección de datos. (Anexo)

*PRESUPUESTO.*

No se requiere.

*CONFLICTOS DE INTERÉS.*

Sin conflicto de interés.



## RESULTADOS

### ANÁLISIS SOCIODEMOGRÁFICOS.

Se captaron 13 pacientes con diagnóstico molecular confirmado de MPS VII de 7 estados del país, de los cuales 7 fueron mujeres (53.84%) y 6 hombres (46.15%), con una relación 1.16 mujer:1 hombre; 9 (69.2%) se encontraban vivos al momento del registro, con una edad promedio de 11.4 años (rango: 1-20 años), los 4 pacientes restantes (30.7%) fallecieron a una edad promedio de 9.5 años (rango: 50 días-15 años). Solamente en 1 paciente (8.3%) se realizó diagnóstico prenatal debido a detección de hidrops fetal durante la gestación, en los 12 restantes (92.3%) el diagnóstico fue realizado postnatalmente.

La edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico clínico fue de 5.8 años (rango: 2 días-13 años), para el diagnóstico bioquímico sólo se obtuvo información del 69.2% de los pacientes siendo la edad promedio de 6.9 años (rango: 1.5 meses-14 años). En cuanto al diagnóstico molecular, la edad promedio fue de 8.8 años (rango: 2 meses-15 años), siendo la variante patogénica más frecuentemente encontrada c.526C>T p.Leu176Phe en estado homocigoto en 6 pacientes (46.15%), mientras que en 1 paciente (7.6%) se encontró en estado heterocigoto compuesto junto con la variante c.308>A p.Arg103Gln; las otras variantes encontradas fueron: c.383C>T p.Ser128Phe (7.6%), c.1192C>T p.Arg398Cys (7.6%) en estado homocigoto, c.1222C>T y c.1244C>T (15.38%)



Imagen 4. Estados de la República Mexicana con reporte de paciente con MPS VII.

ambas en estado heterocigoto compuesto, al igual que las variantes c.1232G>A, c.1614G>C y c.1192C>T, c.1742T>C (7.6% respectivamente) (Tabla 5).

Es importante mencionar que sólo en 3 pacientes (23%) se realizó diagnóstico citomorfológico a los 2 meses, 4 y 12 años respectivamente, y en 3 pacientes (23%) se realizó estudio de GAGs en orina a los 6, 11 y 12 años respectivamente, dando como resultado presencia de DS, C4S, HS y C6S. En cuanto a la localización demográfica, los pacientes se encontraban distribuidos en los Estados de

Aguascalientes 30.76%, Baja California Norte 7.6%, Guanajuato 15.38%, Nuevo León 7.6%, Puebla 15.38%, Sinaloa 15.38% y Veracruz 7.6%.

En la tabla 4, se menciona el lugar de origen de tanto de los pacientes como de los padres, siendo el estado de mayor frecuencia Aguascalientes (30.76%), seguido de Sinaloa (15.38%). En cuanto a las parejas de padres originarios de Aguascalientes 3 pertenecían a la misma comunidad, así como 1 pareja de Zacatecas y todos ellos presentaban antecedente de consanguinidad y endogamia, reportándose 30.76% para cada una de estas. La edad promedio de los padres al nacimiento de los pacientes fue muy similar en ambos casos, para los padres de 28.1 (rango: 18-41) años, y en las madres fue de 27.1 años (rango 19-41 años).

Tabla 6. Lugar de origen (estado) de los padres de los pacientes y su frecuencia.

Estado Origen		n	Frecuencia (%)
Paterno	Materno		
NL	NL	1	7.6%
Oaxaca	Durango	1	7.6%
Aguascalientes	Aguascalientes	4	30.76%
Guanajuato	Guanajuato	1	7.6%
Veracruz	Jalisco	1	7.6%
Sinaloa	Sinaloa	2	15.38%
Puebla	Puebla	1	7.6%
Zacatecas	Zacatecas	1	7.6%
Veracruz	Veracruz	1	7.6%

Es importante comentar que los dos pacientes diagnosticados en Sinaloa son hermanos y 3 de los 4 pacientes residentes y originarios de una comunidad del municipio de Cosío, en el Estado de Aguascalientes, son familiares: el paciente 3 y el paciente 4 son hermanos, el paciente 4 fue el primer paciente con diagnóstico molecular a los 14 años y finado a esa misma edad; el paciente 3 vivo, con diagnóstico molecular a los 3 meses de edad, actualmente en tratamiento enzimático; la paciente 5 es prima de los pacientes 3 y 4, con diagnóstico molecular a los 14 años de edad y finada a los 15 años de edad.

Tabla 7. Características sociodemográficas y moleculares de MPS VII en México.

PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO PRENATAL	EDAD DIAGNÓSTICO ENZIMÁTICO	VALOR Y UNIDADES	EDAD DIAGNÓSTICO MOLECULAR	RESULTADO DEL ESTUDIO MOLECULAR
PACIENTE 1	FEMENINO	50 días	No	1 mes y medio	0.15 mmol/L/h	2 meses	GUSB Homocigoto, exon 2, c.383C>T (p.Ser128Phe)
PACIENTE 2	FEMENINO	12 años	No	11 años	0.14 mmol/L/h	11 años	GUSB Heterocigoto compuesto c.1232G>A c.1614G>C
PACIENTE 3	FEMENINO	4 años	No	*	*	3 meses	GUSB Homocigoto c.526C>T p.Leu176phe
PACIENTE 4	MASCULINO	14 años	No	*	*	14 años	GUSB Homocigoto c.526C>T p.Leu176phe
PACIENTE 5	FEMENINO	15 años	No	*	*	14 años	GUSB Homocigoto c.526C>T p.Leu176phe
PACIENTE 6	MASCULINO	17 años	No	*	*	12 años	GUSB Het. Com. c.308>A p.Arg103Gln; c.526>T p.Leu176phe
PACIENTE 7	FEMENINO	20 años	Si	12 años	1.6pmol/(disco*h)	12 años	GUSB Homocigoto c.526C>T p.Leu176phe
PACIENTE 8	FEMENINO	18 años	No	4 años	2.3 pmol/(disco*h)	15 años	GUSB Homocigoto c.526C>T p.Leu176phe
PACIENTE 9	MASCULINO	17 años	No	14 años	<0.2mmol/L/h	14 años	GUSB Het. Com. c.1222C>T, c.1244C>T
PACIENTE 10	FEMENINO	11 años	No	9 años	<0.2mmol/L/h	9 años	GUSB Het. Com.c.1222C>T, c.1244C>T
PACIENTE 11	MASCULINO	9 años	No	8 años	0.45mmol/L/h	8 años	GUSB Het. Com. c.1192C>T, c.1742T>C
PACIENTE 12	MASCULINO	3 años	No	3 años	0.21mmol/L/h	3 años	GUSB Homocigoto c.526C>T
PACIENTE 13	MASCULINO	1 año	No	2 meses	<0.13mmol/L/h	3 meses	GUSB Homocigoto c.1192C>T (p.Arg398Cys)
PROMEDIO	F53.84 % M 46.15 %	10.8 años (T) 11.4 años (V)	F30.76% V69.20% 8.3%	6.9 años (9)	100% actividad enzimática baja (9)	8.8 años	53.8% presentaron la variante c.526C>T

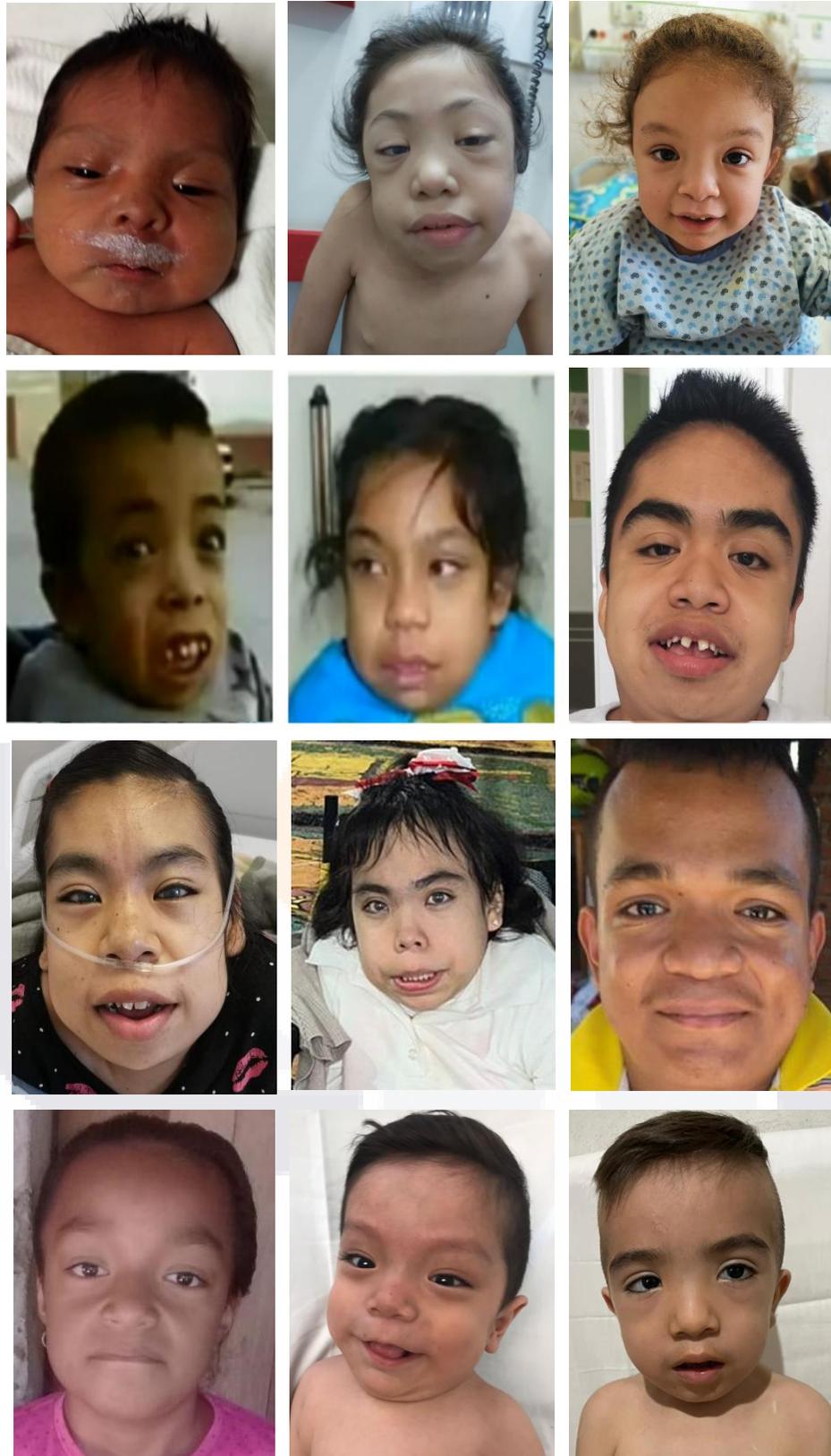


Imagen 5. Foto de 12 de los 13 pacientes con Síndrome Sly en México. Fotos tomadas y publicadas con autorización de los padres.

### *ANÁLISIS DE ANTECEDENTES FAMILIARES Y PRECONCEPCIONALES.*

En cuanto antecedentes familiares y preconcepcionales, 7 madres (58.3%) cursaron con 4 gestas, 6 de ellas (85.7%) con antecedente de aborto por lo menos en una ocasión representando el 46.15% del total, 4 (30.76%), durante el primer trimestre. Acerca de los hermanos de los pacientes, 2 varones y 2 mujeres (15.38% respectivamente) contaban con diagnóstico de MPS VII, habiendo fallecido 1 varón al momento del registro. En cuanto a los antecedentes familiares, 5 (38.46%) contaban antecedentes familiares de aborto y en 3 familias (23%) hubo antecedente de hidrops fetal.

En los antecedentes gestacionales, se reportó que 7 de los pacientes (53.8%) cursaron con hidrops fetal, siendo en la mayoría detectado al nacimiento (30.76%) y en los demás (23%) durante alguno de los 3 trimestres, encontrando dicha alteración mediante ultrasonido prenatal y en otros 2 pacientes (15.38%) como único hallazgo se reportó la presencia de oligohidramnios. La edad promedio de resolución del cuadro de hidrops fetal fue de 63 (rango: 2-240) días. En 5 pacientes (38.46%) hubo alguna complicación durante el embarazo, al parecer no relacionada con MPS VII. Se obtuvieron mediante parto vaginal, 4 de 13 pacientes (30.76%), 1 (7.6%) mediante parto instrumentado y el resto (69.2%) mediante cesárea, esto debido principalmente por macrosomía o presencia de hidrops fetal. El peso promedio de los pacientes al nacimiento fue de 3.80 kg (rango: 2.97-4.52 kg), la talla promedio 51.7 cm (rango: 49-56 cm), siendo la edad gestacional promedio de 38.4 (rango: 34-42) semanas de gestación; pero 2 de los pacientes (15.38%) presentaron dificultad para la adaptación extrauterina ya que presentaron APGAR al minuto de 5 y 6 respectivamente, requiriendo de reanimación avanzada; 7 de los pacientes (53.84%) requirieron además hospitalización al nacimiento, con promedio de días de estancia 17.8 (rango: 1-50) días, teniendo en 2 de ellos (15.38%) diagnóstico de hidrops fetal al alta solamente, seguido de otros 2 pacientes (15.38%) con síndrome de distrés transitorio del recién nacido.

### *ANÁLISIS CLÍNICO.*

El historial clínico de los pacientes, cómo ya se comentó, fue recabado gracias a sus respectivos médicos tratantes, siendo en su mayoría genetistas (7/13, 53.84%), neurólogos pediatras (3/13, 23%) y pediatras (3/13, 15.38%) los que otorgaron el diagnóstico, en cuanto a la sospecha diagnóstica los resultados fueron muy parecidos, exceptuando que en 2 de

los pacientes (15.38%) fue un médico de primer contacto quien realizó dicha sospecha y su respectiva referencia a pediatría o genética.

La mayoría de los pacientes cuentan al momento con valoración por diversas especialidades (Tabla 6), siendo las más comunes: genética (100%), pediatría (92.3%) y traumatología y ortopedia (84.61%), cardiología (61.53%); mientras que las menos comunes frecuentes fueron: neurocirugía, nutrición y tanatología (8.3%) y urología (0%).

Tabla 8. Pacientes que cuentan con valoraciones multidisciplinarias.

<b>Especialidad</b>	<b>n</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Especialidad</b>	<b>n</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Genética</b>	13	100%	Gastro	4	30.76%
<b>Pediatría</b>	12	92.3%	Psicología	3	23%
<b>TYO</b>	11	84.61%	Dental	3	23%
<b>Cardiología</b>	9	69.23%	Especialista del sueño	2	15.38%
<b>Cirugía</b>	9	69.23%	Hematología	2	15.38%
<b>Neurología</b>	8	61.53%	Alergología	2	15.38%
<b>Oftalmología</b>	6	46.15%	Tanatología	1	7.69%
<b>Otorrinolaringología</b>	6	46.15%	Neurocirugía	1	7.69%
<b>Rehabilitación</b>	4	30.76%	Nutrición	1	7.69%
<b>Audiología</b>	4	30.76%	Infectología	1	7.69%
<b>Neumología</b>	4	30.76%	Urología	0	0%
<b>Endocrino</b>	4	30.76%			

**ANÁLISIS DIAGNÓSTICO**

Tanto el peso como la talla en la mayoría de los pacientes se encontraron por debajo de los valores normales para la edad, el peso promedio fue de 20.37 (rango: 4.8-54) kg y la talla promedio de 113.7 (rango: 51-150) cm, el perímetro cefálico promedio fue de 52 (rango: 38-58) cm.

En la tabla 7 se encuentran todos los signos y síntomas evaluados organizados por regiones y sistemas, así como su frecuencia de presentación. Cabeza y cuello fueron las regiones más frecuentemente afectadas (76.92-100%), siendo los signos principales la facies gruesa (100%), cuello corto (92.3%), puente nasal deprimido (76.92%) y epicanto (100%). El sistema mayormente afectado fue el musculoesquelético (0-84.61%), con presencia de contracturas articulares o musculares en la mayoría de los pacientes (84.61%) principalmente en hombro (53.84%), codo, manos, cadera y rodillas (46.15%), así como de disostosis múltiple (69.2%), la región más afectada de este sistema fue el tórax siendo el

hallazgo principal pectus carinatum (84.61%) y tronco corto (69.23%), la siguiente región más afectada fue columna (0-61.53%) siendo de los principales hallazgos escoliosis (53.84%) y talla baja (61.53%); pelvis y extremidades fueron las regiones menos afectadas de este sistema (0-38.46%). Cabe señalar en este apartado que 8 pacientes (66.7%) llegaron a presentar deambulaci3n en alg3n momento, sin embargo, s3lo uno presenta actualmente marcha adecuada, 3 m3s pueden realizar deambulaci3n con apoyo por marcha claudicante, uno comienza con deambulaci3n y el resto ya no camina. Otro de los sistemas afectados mayormente fue el de piel y anexos, presentando todos los pacientes pelo 3spero (92.3%) y en su mayor3a (61.5%) cejas pobladas, pero la hipertrichosis (23%) y la hiperpigmentaci3n en piel (23%) fueron menos comunes.

El sistema neurol3gico, se encontr3 que fue de los medianamente afectados (0-75%), siendo el hallazgo m3s frecuente la discapacidad intelectual (75%) as3 como retraso del lenguaje (63.63%), 4 pacientes (30.76%) presentaron deterioro cognitivo, siendo la edad m3s frecuente a los 7 a3os. La siguiente regi3n afectada fue cavidad oral (38.46-76.92%) siendo el hallazgo m3s frecuente una dentici3n anormal por dientes espaciados (76.92%) as3 como hipertrofia gingival (69.23%). El sistema gastrointestinal result3 tambi3n medianamente afectado (15.38-6.92%) siendo el hallazgo m3s frecuente la presencia de hernias (76.92%), en igual frecuencia umbilical (53.84%) e inguinal (53.84%), encontr3ndose ambas en 4 pacientes (30.76%) ameritando en 2 de ellos (15.38%) una hernioplast3a.

Los sistemas y regiones menos afectados por orden de frecuencia fueron: sistema respiratorio y cardiovascular (0-46.15%), ocular y otorrinolaringol3gico (<23%). Sin embargo, los hallazgos m3s frecuentes de estos fueron infecciones recurrentes de v3as respiratoria superiores (46.15%) y apnea del sue3o (38.46%), valvulopat3a cardiaca (38.46%) a3rtica o mitral, opacidad corneal (46.15%), as3 como otitis de repetic3n (23%).

En las 7 pacientes femeninas captadas, se encontr3 que 2 ya hab3an cursado con menarca a los 14 y 15 a3os respectivamente, pubarca y telarca 14 y 16 a3os, reportando ambos ritmos regulares.

#### *AN3LISIS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE*

Adem3s de la descripci3n cl3nica se recabaron resultados de laboratorio, pero no se pudieron obtener datos de todos los pacientes por lo que para biometr3a hem3tica se recabaron en solamente 61.53% de los pacientes, para qu3mica sangu3nea en 61.53%,

perfil tiroideo en 53.84%, examen general de orina en 7.69% de la muestra. Los hallazgos patológicos más frecuentemente reportados fueron: anemia (38.46%), trombocitopenia (15.38%), hiperuricemia (15.38%), elevación de T3 (23%), T4 (15.38%) y TSH (15.38%); otros hallazgos reportados fueron neutropenia (7.69%), hiperbilirrubinemia y fosfatasa alcalina elevada (15.38%)

Dentro de los estudios de gabinete, se obtuvieron resultados de diversos estudios entre ellos EEG, IRM cerebral, IRM columna, USG abdominal, Rx y TAC, sin embargo, al igual que con los estudios de laboratorio no se pudo recabar información de todos los pacientes, rondando entre 8.4 y 66.7%, siendo el estudio más reportado el USG abdominal y dentro de los hallazgos patológicos más frecuentes se encontraron: hepatomegalia (69.23%), hepatoesplenomegalia (53.84%) y disostosis múltiple (69.23%). Ningún paciente cuenta con trasplante de células madre, 4 (30.76%) se encuentran en terapia de reemplazo enzimático.

El paciente 13 fue conocido por síndrome colestásico y se documentó una hepatitis por CMV, actualmente dado de alta por servicio de infectología pediátrica.

Tabla 9. Características clínicas de MPS VII de acuerdo con el área o sistema afectado.

Datos clínicos			Sí lo presentan	No lo presentan	Se desconoce	
<b>Cabeza y cuello</b>	Facies tosca	100%	13	0	0	
	Macrocefalia	69.23%	9	4	0	
	Cuello corto	92.30%	12	1	0	
	Frente amplia	61.53%	8	5	0	
<b>Anexos</b>	Puente nasal deprimido	76.92%	10	3	0	
	Pelo áspero	92.30%	12	1	0	
	Cejas pobladas	61.53%	8	5	0	
	Hipertriosis	23%	3	10	0	
	Manchas mongólicas	23%	3	10	0	
	Seborrea	7.69%	1	5	7	
	Epicanto	100.00%	13	0	0	
<b>Ojos nariz y garganta</b>	Glaucoma	7.69%	1	12	0	
	Fotosensibilidad	7.69%	1	12	0	
	Discapacidad visual	23%	3	10	0	
	Opacidad corneal	46.15%	6	7	0	
	Otitis de repetición	23%	3	10	0	
	Hipoacusia neurosensorial	15.38%	2	10	1	
	Tubos de ventilación	15.38%	2	11	0	
	Hipertrofia gingival	69.23%	9	4	0	
	Macroglosia	46.15%	6	7	0	
	Ronquidos	53.84%	7	4	2	
	Dientes pequeños	53.84%	7	6	0	
	Dientes espaciados	76.92%	10	3	0	
	Dientes en clavija	15.38%	2	11	0	
	<b>Sistema respiratorio</b>	Hipertrofia amigdalina	38.47%	5	7	1
		Infecciones recurrentes	46.15%	6	7	0
Disminución de función pulmonar		7.69%	1	9	3	
Enfermedad obstructiva		30.76%	4	9	0	
Apnea del sueño		38.46%	5	8	0	
Bronquitis crónica		15.38%	2	11	0	
Oxígeno suplementario		15.38%	1	12	0	
Neumonía		30.76%	4	9	0	
<b>Sistema cardiovascular y tórax</b>	Covid 19	7.69%	1	12	0	
	Deformidad de la caja torácica	46.15%	6	7	0	
	Tronco corto	69.23%	9	4	0	
	Pectus excavatum	7.69%	1	12	0	
	Pectus carinatum	84.61%	11	2	0	
	Engrosamiento mitral	15.38%	2	10	1	
	Estenosis mitral	7.69%	1	11	1	
	Estenosis periférica de ramas pulmonares	7.69%	1	11	1	
	Insuficiencia mitral	23%	3	9	1	
	Insuficiencia tricuspídea	23%	3	9	1	
	Insuficiencia aórtica	7.69%	1	11	1	
	Hipertrofia ventricular derecha	7.69%	1	11	1	
	Hipertrofia ventricular izquierda	7.69%	1	11	1	
<b>Sistema gastrointestinal</b>	Miocardopatías	23%	3	9	1	
	ERGE	7.69%	1	12	0	
	Esteatosis hepática	7.69%	1	12	0	
	Hipoplasia de vías biliares	7.69%	1	12	0	
	Diástasis de rectos	7.69%	1	12	0	
	Hernia umbilical	53.84%	7	6	0	
	Hernia inguinal	53.84%	7	6	0	
	Hepatomegalia	69.23%	9	4	0	
	Esplenomegalia	53.84%	7	6	0	
	Colestasis	15.38%	2	11	0	
	Diarrea	7.69%	1	12	0	
	Estreñimiento	15.38%	2	11	0	

Tabla 7. Características clínicas de MPS VII de acuerdo con el área o sistema afectado (Continuación).

Sistema	Datos clínicos		Sí lo	No lo	Se
			presentan	presenta	desconoce
			n		
Musculoesquelético	Talla baja	61.53%	8	5	0
	Disostosis múltiple	69.23%	9	4	0
	Escoliosis	53.84%	7	6	0
	Cifosis	23%	3	10	0
	Engrosamiento de costillas	38.46%	5	8	0
	Vertebras en pico de loro	53.84%	7	6	0
	Platispondilia	15.38%	2	11	0
	Apófisis odontoides hipoplásica	15.38%	2	11	0
	Metáfisis ensanchada de manos y pies	30.76%	4	9	0
	Ensanchamiento de metacarpianos	30.75%	4	9	0
	Metacarpianos cortos	23%	3	10	0
	Metacarpianos en forma de bala	38.46%	5	8	0
	Manos en garra	23%	3	10	0
	Contracturas de dedos de la mano	38.46%	5	8	0
	Dedos curvos	30.76%	4	9	0
	Hiperlaxitud de manos	23%	3	10	0
	Pseudoartrosis	7.69%	1	12	0
	Hipoplasia hipotenar y tenar	7.69%	1	12	0
	Falanges con patrón reticular	7.69%	1	12	0
	Hipotonía	7.69%	1	12	0
	Hiperreflexia	7.69%	1	12	0
	Displasia acetabular de cadera	30.76%	4	9	0
	Subluxación de cadera	7.69%	1	12	0
	Techos acetabulares irregulares	15.38%	2	11	0
	Techos acetabulares fragmentados	7.69%	1	12	0
	Displasia de la cabeza femoral	38.46%	5	8	0
	Displasia de acetábulo	15.38%	2	11	0
	Epífisis capital femoral deslizada	15.38%	2	11	0
	Ensanchamiento de alas iliacas	7.69%	1	12	0
	Pelvis redondeadas	7.69%	1	12	0
	Ahusamiento inferior de la Iliac con acetábulo no desarrollado	7.69%	1	12	0
	Epífisis proximal de los fémures no osificada	7.69%	1	12	0
	Epífisis hipoplásica	7.69%	1	12	0
	Adelgazamiento cortical	15.38%	2	11	0
	Talipes equinovarus	15%	2	11	0
	Pie equino varo	15.38%	2	11	0
	Pie plano bilateral	7.69%	1	12	0
	Pérdida de amplitud de movimientos articulares	61.53%	8	5	0
	Movilidad restringida	53.84%	7	6	0
	Contracturas articulares	84.61%	11	2	0
*****Hombro	53.84%	7	6	0	
*****Codo	46.15%	6	7	0	
*****Carpo	38.46%	5	8	0	
*****Manos	46.15%	6	7	0	
*****Cadera	46.15%	6	7	0	
*****Rodillas	46.15%	6	7	0	
*****Tobillos	30.76%	5	8	0	
*****Pies	30.76%	5	8	0	
Sistema neurológico	Discapacidad intelectual	69.23%	9	3	*1
	Deterioro cognitivo	30.76%	4	7	*2
	Retraso en el lenguaje	53.84%	7	4	*2
	Vocabulario limitado	46.15%	6	6	*1
	Dificultad de atención	50%	6	6	*0
	Epilepsia	15.38%	2	11	0
	Compresión medular	7.69%	1	0	12

## DISCUSIÓN

La mucopolisacaridosis tipo VII es una enfermedad genética muy rara que ha sido poco estudiada a nivel mundial, especialmente en cuanto a su relación y características clínicas en la población Latinoamericana. En un estudio internacional llevado a cabo por Montaño en 2016, se reportó el primer caso de MPSVII en México, pero hasta ese momento no había literatura publicada sobre esta enfermedad en nuestra población (29).

Este estudio se llevó a cabo 7 años después del primer caso mexicano y contó con la participación de todos los pacientes vivos y finados que habían sido diagnosticados con MPS VII en el país. Es el primer registro clínico y molecular y la primera literatura publicada a nivel nacional sobre esta enfermedad.

Se recopiló información de 13 pacientes con MPS VII, de los cuales 9 estaban vivos al momento del estudio. Esto representa aproximadamente el 70% de la población de pacientes vivos en nuestro país, en comparación con una cohorte más grande reportada en la literatura internacional por Montaño, en la que el 53% de los pacientes vivos participaron en el estudio (29).

La variante patogénica más común encontrada en nuestra población (c.526C>T, p.Leu176Phe) corresponde a la literatura internacional y de América Latina (29, 39). Se encontró en estado homocigoto en 6 pacientes y en estado heterocigoto en uno. No se encontraron variantes distintas a las reportadas en la literatura (29, 39).

En la población mexicana con MPS VII, se observa una mayor incidencia de esta enfermedad en mujeres, aunque la relación entre sexos es casi de 1:1. El mayor número de pacientes se concentra en la región centro y norte de México. De un total de 9 familias analizadas, 5 presentaban antecedentes de consanguinidad o endogamia, lo cual coincide con lo reportado en estudios previos, como el realizado por Brasil, donde la mayoría de las familias con pacientes con esta enfermedad tenían algún grado de consanguinidad (39).

La MPS VII tiene algunas características distintivas en comparación con otras enfermedades de la misma familia, como la presencia de hidrops fetal no inmune (29). La mitad de los pacientes en nuestra población con MPS VII presentaron este antecedente al nacer o en ultrasonidos prenatales, lo cual es más común en Latinoamérica que en otros lugares del mundo (29, 39). Es importante que este hallazgo durante los controles

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

prenatales en población mexicana sea considerado para su seguimiento y abordaje posterior al nacimiento. A pesar de que se ha mencionado en la literatura que el hidrops fetal puede ser una señal de que la enfermedad es grave (25, 27), este estudio concluyó que su presencia no predice necesariamente la gravedad del cuadro.

Los pacientes con MPS VII también suelen tener una talla más baja. En nuestra población, los pacientes se encontraban por debajo de los percentiles de talla para su edad según las últimas consultas registradas, lo que coincide con lo reportado en la literatura (29, 39).

Entre las características clínicas comunes en nuestra población está la facies gruesa, el cuello corto y las cejas pobladas. Sin embargo, también se encontró que el 100% de los pacientes mexicanos presentó epicanto, lo cual no ha sido reportado anteriormente en la literatura y representa una nueva descripción para esta enfermedad (29, 39).

La opacidad corneal, que es común en los pacientes con MPS, se encontró en el 46.15% de la población mexicana, lo que es menor que lo reportado en otros estudios (29, 39). Otros datos oftalmológicos como la fotosensibilidad y la disminución de la agudeza visual no fueron relevantes en nuestra población.

Los dientes espaciados, en clavija, y la hipertrofia gingival son características clínicas comunes en pacientes con MPS VII a nivel mundial (29). Sin embargo, en la población brasileña y mexicana estos hallazgos se han encontrado en menor porcentaje que lo descrito en otros estudios internacionales (39).

Entre las características musculoesqueléticas, las deformidades de la caja torácica y tronco corto se asemejan a lo reportado en la literatura (29, 39). No obstante, existen dos características en la población mexicana que no concuerdan con lo descrito en otros estudios: la presencia de disostosis múltiple en el 69.23% de los pacientes (menos que en la literatura internacional) y la mano en garra sólo se detectó en 3 pacientes (menos casos que lo reportado en otros estudios) (29, 39).

Uno de los sistemas más afectados en los pacientes con MPS VII es el sistema nervioso, ya que el desarrollo neurológico e intelectual suele verse gravemente afectado (29, 34, 37). En nuestra población, un tercio de los pacientes presentaron deterioro cognitivo a los 7 años de edad, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura como una enfermedad progresiva. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes mexicanos presentaban

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

un vocabulario limitado en comparación con los pacientes reportados en otros estudios (29, 39).

En cuanto a las características clínicas digestivas y abdominales, las hernias umbilicales e inguinales son comunes y también se observó hepatomegalia y esplenomegalia. Las cardiopatías que se presentan con más frecuencia son las valvulopatías aórticas y mitrales.

Las infecciones de las vías respiratorias recurrentes son comunes en los pacientes con MPS VII (29), pero en nuestra población el número de casos disminuyó significativamente después de iniciada la terapia de reemplazo enzimático. La apnea del sueño sigue siendo una afección frecuente.

En cuanto a los antecedentes ginecológicos de nuestras pacientes, sólo 2 de ellas presentaron las características sexuales (menarca y telarca) tardíamente.

En la gráfica 1 y tabla 8, se presenta la comparación de características clínicas y moleculares de la población mexicana, brasileña y los resultados publicados por Montaña en la cohorte más grande realizada hasta el momento, donde podemos observar que las características representativas de la MPS VII reportadas en la literatura se encuentran en nuestra población excepto epicanto, el antecedente de hidrops fetal es constante y la variante patogénica más común en Latinoamérica es c.526C>T (29, 39)

Actualmente, los pacientes 3, 6, 7 y 8 se encuentran en terapia de reemplazo enzimático. El paciente 3 recibió diagnóstico y tratamiento temprano debido a los antecedentes de familiares fallecidos con la misma enfermedad. Los pacientes 6 y 7 son mayores de edad y se les ha detectado una mejoría después de recibir tratamiento. La paciente 8 es la primer paciente diagnosticada en México y la primera en recibir tratamiento de reemplazo enzimático a nivel nacional. A pesar de tener la presentación más grave de la enfermedad, ha evitado la progresión de la misma y previniendo complicaciones, principalmente las respiratorias. La paciente 9 recientemente inició tratamiento de reemplazo enzimático. El diagnóstico del paciente 13 fue realizado por un médico pediatra que se encontraba valorándolo por presentar síndrome colestásico con hepatitis secundaria a citomegalovirus.

Gráfica 1. Comparación de las características clínicas y moleculares en pacientes con MPS VII detectadas en este estudio y en los de Montaña y Giugliani.



Tabla 10. Comparación de las características clínicas y moleculares en pacientes con MPS VII, comparación entre nuestro estudio, Montaña (2016) y Giuliani (2022).

<b>Características clínicas</b>	<b>México</b>	<b>Giugliani</b>	<b>Montaña</b>
<b>Consanguinidad.</b>	30.76%	69.20%	-
<b>Endogamia.</b>	30.76%	-	-
<b>Antecedente de aborto en los padres.</b>	38.46%	-	-
<b>Hidrops fetal.</b>	53.80%	58.00%	43.30%
Facies tosca.	100%	76.90%	87%
Epicanto.	100%	-	-
<b>Discapacidad intelectual.</b>	75.00%	91.60%	86%
Hepatoesplenomagalia.	53.84%	55%	75%
Opacidad corneal.	46.15%	61.50%	63%
Valvulopatías.	38.46%	53.80%	50%
Mano en garra.	23.00%	41.60%	56%
Disostosis múltiple.	69.23%	100%	90%
Talla baja	61.53%	83.30%	79%
Actividad enzimática baja.	100%	100%	-
<b>Variante c. 526C&gt;T.</b>	58.30%	92.30%	-
<b>Terapia de reemplazo enzimático.</b>	30.70%	15.30%	1.70%
Trasplante de células madre hematopoyéticas.	0%	-	8.90%

## **CONCLUSIONES.**

Primer estudio en describir características clínicas, bioquímicas y moleculares de 13 pacientes con MPS VII en México. Los hallazgos clínicos concuerdan con lo reportado en la literatura, ya que la facies gruesa, macrocefalia, cuello corto, epicanto, puente nasal deprimido, pelo áspero, cejas pobladas, dientes espaciados, pectum carinatum, hepatomegalia, talla baja, disostosis múltiple, contracturas articulares, pérdida de amplitud de los movimientos y alteraciones neurológicas representan el mayor porcentaje del fenotipo característico de esta entidad; excepto mano en garra, disostosis múltiple y epicanto. La sospecha diagnóstica se puede realizar desde el nacimiento al detectar hidrops fetal no inmune, el cual, no representa ni predice la gravedad del cuadro pero si representa un dato importante para el seguimiento y valoración de los pacientes con síndrome Sly. En cuanto al diagnóstico molecular, la variante patogénica detectada en el gen GUSB más común fue c.526C>T p.Leu176Phe, como lo reportado en latinos.

Definitivamente un diagnóstico temprano, permite que los pacientes accedan a un manejo multidisciplinario y opciones terapéuticas como la terapia de reemplazo enzimático o el trasplante de células madre hematopoyéticas.

Nuestro informe abre las puertas a nuevas investigaciones a nivel nacional, realización y aplicación de nuevas leyes pudiendo ofrecer un diagnóstico temprano, tratamiento oportuno y por ende una mejor calidad de vida a nuestros pacientes y a sus familias.

## GLOSARIO

Consanguinidad: Relación genética (y también social y legal) de parentesco entre personas que descienden de un ancestro común.

Degradación: Conversión de una sustancia orgánica, generalmente una macromolécula, como proteínas, polisacáridos o polímeros sintéticos, en otra que posee menor número de átomos de carbono, por acción del calor, la luz, el oxígeno o los microorganismos.

Dermatán sulfato: Glicosaminoglicano sintetizado por los fibroblastos presentes en la piel, la matriz extracelular, las válvulas cardíacas y los vasos sanguíneos, constituido por unidades de disacáridos repetitivos formados por ácido idurónico y N-acetilgalactosamina sulfatada.

Disostosis: Cada una de las anomalías congénitas hereditarias de un hueso aislado o de un segmento esquelético localizado, caracterizadas por una falta de osificación del cartílago fetal.

Endogamia: Práctica reproductora que supone la fecundación entre personas consanguíneas, el cruzamiento entre animales de una misma estirpe o la unión de células con el mismo origen, lo que aumenta significativamente la aparición de enfermedades hereditarias.

Enzima: Catalizador biológico, predominantemente una proteína y en ocasiones un ARN (ribozima), que aumenta la velocidad de una reacción bioquímica específica sin sufrir modificación alguna ni afectar al equilibrio de la reacción catalizada.

Gen: Unidad fundamental de la herencia, constituida por un fragmento de ADN que especifica un polipéptido o un producto de ARN, e incluye exones, intrones y regiones no codificantes de control de la transcripción. Ocupa un locus específico en el cromosoma, y se transmite, como unidad de información genética, de una generación a la siguiente.

Glicosaminoglicanos: Polímero formado por unidades de azúcares modificados como aminoazúcares, azúcares sulfatados o ácidos y derivados N-acetilados. Las cadenas de carbohidratos se disponen como repeticiones de disacáridos, uno de cuyos azúcares es siempre la N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina, además de un ácido urónico.

Hidrops: acumulación de líquido seroso en una cavidad orgánica o entre las células del tejido conjuntivo.

Lisosomal: De los lisosomas o relacionado con ellos.

Mano en garra: Deformación permanente de la mano secundaria a la atrofia de los músculos interóseos, lumbricales y extensores de los dedos.

Metabolismo: Conjunto de procesos químicos que tienen lugar en un organismo vivo y cuya finalidad es proporcionar energía para su funcionamiento, generar los elementos estructurales que lo constituyen y facilitar la eliminación de productos endógenos de desecho o de xenobióticos.

Mucopolisacaridosis: Cada una de las enfermedades caracterizadas por el acúmulo lisosomal de los mucopolisacáridos ácidos dermatán-sulfato, heparán-sulfato o queratán-sulfato como consecuencia del déficit de enzimas que intervienen en su catabolismo.

Recesivo: Aplicado a un gen, a un alelo o a un carácter hereditario: que únicamente se manifiesta en el fenotipo si se encuentra en homocigosis.

Secuenciación: Acción o efecto de secuenciar.

Síndrome: Conjunto de síntomas y signos que configuran un cuadro clínico bien definido que tiende a aparecer con características similares en diversos pacientes y que puede obedecer a diferentes causas.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Jeanmonod R, Asuka E, Jeanmonod D. Inborn errors of metabolism. 2023 [citado el 15 de noviembre de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083820/>
- 2.- Chávez-Ocaña S, Bravata-Alcántara JC, Sierra-Martínez M. Errores innatos del metabolismo, una mirada a un tópico poco valorado. *Revista del Hospital Juárez de México*. 2018;85(3):159-67
- 3.- Leslie ND, Grabowski GA. Inborn errors of metabolism. e LS. 2001 May 30.
- 4.- Cabrera-Salazar MA, Novelli E, Barranger JA. Gene therapy for the lysosomal storage disorders. *Curr Opin Mol Ther*. 2002;4(4):349–58.
- 5.- Lanpher B, Brunetti-Pierrri N, Lee B. Inborn errors of metabolism: the flux from Mendelian to complex diseases. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2006;7(6):449–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrg1880>
- 6.- Hoffmann B. Fabry disease: recent advances in pathology, diagnosis, treatment and monitoring. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2009;4(1):21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-4-21>
- 7.- Ferreira CR, Rahman S, Keller M, Zschocke J, ICIMD Advisory Group. An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). *J Inherit Metab Dis* [Internet]. 2021;44(1):164–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jimd.12348>
- 8.- Platt FM, d’Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffit CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018;4(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>
- 9.- Venkatraman R, Vikramaditya D. Lysosomal Storage Disease. StatPearls Publishing; 2023. (PubMed)
- 10.- Wasserstein MP, Caggana M, Bailey SM, Desnick RJ, Edelmann L, Estrella L, et al. The New York pilot newborn screening program for lysosomal storage diseases: Report of the First 65,000 Infants. *Genet Med* [Internet]. 2019;21(3):631–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41436-018-0129-y>

- 11.- Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res* [Internet]. 2020;9(1):1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5582/irdr.2020.01011>
- 12.- De Pediatría SA, Subcomisiones C. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(4):361–8.
- 13.- Sodhi H, Panitch A. Glycosaminoglycans in tissue engineering: A review. *Biomolecules* [Internet]. 2020;11(1):29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom11010029>
- 14.- Flores Ávila JF, Jacho B. Errores innatos del metabolismo lisosomal, Mucopolisacaridosis. *Rev. Med. UCSG* [Internet]. 2 de mayo de 2013 [citado 14 de noviembre de 2023];8(4):301-8. Disponible en: <https://editorial.ucsg.edu.ec/medicina/index.php/ucsg-medicina/article/view/508>
- 15.- Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2016;87(4):295–304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.10.004>
- 16.- Verheyen S, Blatterer J, Speicher MR, Bhavani GS, Boons G-J, Ilse M-B, et al. Novel subtype of mucopolysaccharidosis caused by arylsulfatase K (ARSK) deficiency. *J Med Genet* [Internet]. 2022;59(10):957–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-108061>
- 17.- McKusick VA, Kaplan D, Wise D, Hanley WB, Suddarth SB, Sevick ME, et al. The genetic mucopolysaccharidoses. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1965;44(6):445–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-196511000-00001>
- 18.- Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler's and Hunter's syndromes: faulty degradation of mucopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1968;60(2):699–706. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.60.2.699>
19. Fratantoni JC, Hall CW, Neufeld EF. The defect in Hurler and Hunter syndromes, ii. Deficiency of specific factors involved in mucopolysaccharide degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1969;64(1):360–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.64.1.360>

- 20.- Neufeld EF, Fratantoni JC. Inborn Errors of Mucopolysaccharide Metabolism: Faulty degradative mechanisms are implicated in this group of human diseases. *Science* [Internet]. 1970;169(3941):141–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1126/science.169.3941.141>
- 21.- Barton RW, Neufeld EF. A distinct biochemical deficit in the maroteaux-lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI). *J Pediatr* [Internet]. 1972;80(1):114–6. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(72\)80467-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(72)80467-0)
- 22.- OMIM -Online Mendelian Inheritance in Man. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE VII; MPS7 [Internet]. # 253220. 2020 [cited 2022 Dec 30]. <https://omim.org/entry/253220>.
- 23.- Sly WS, Quinton BA, Mcalister WH, Rimoin DL. Beta glucuronidase deficiency: report of clinical, radiologic, and biochemical features of a new mucopolysaccharidosis. *J Pediatr*. 1973;82:249–57.
- 24.- Gniadek TJ, Singer N, Barker NJ, Spevak PJ, Crain BJ, Valle D, et al. Cardiovascular pathologies in mucopolysaccharidosis type VII (Sly Syndrome). *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2015;24(5):322–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2015.06.001>
- 25.- Manayankath R, Abbas S, Hariharan SV. Mucopolysaccharidosis type VII presenting as neonatal cholestasis. *Indian Journal of Case Reports*. 2020;594–7.
- 26.- Qi Y, McKeever K, Taylor J, Haller C, Song W, Jones SA, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling to optimize the dose of vestronidase Alfa, an enzyme replacement therapy for treatment of patients with mucopolysaccharidosis type VII: Results from three trials. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2019;58(5):673–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-018-0721-y>
- 27.- Hizem S, Elaribi Y, Ben Slama S, Dimassi K, Jilani H, Rejeb I, et al. Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent Non-Immune Hydrops Fetalis: The first Tunisian case confirmed by Next-Generation Sequencing. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2021;513:68–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.12.027>
- 28.- Terapêuticas ED. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) Mucopolissacaridose tipo VII-Síndrome de Sly. 2021.
- 29.- Montañó AM, Lock-Hock N, Steiner RD, Graham BH, Szlago M, Greenstein R. Clinical course of sly syndrome (mucopolysaccharidosis type VII). *Journal of medical genetics*. 2016;53(6):403–18.

- 30.- Bhattacharjee A, Ranganath P, Pasumarthi D, Dalal AB. Identification and in-silico analysis of a novel disease-causing variant in the GUSB gene for Mucopolysaccharidosis VII presenting as non-immune fetal hydrops. *Gene Reports*. 2019;16.
- 31.- Furlan F, Rovelli A, Rigoldi M, Filocamo M, Tappino B, Friday D. A new case report of severe mucopolysaccharidosis type VII: Diagnosis, treatment with haematopoietic cell transplantation and prenatal diagnosis in a second pregnancy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(2):155–61.
- 32.- Tomatsu S, Montaña AM, Dung VC, Grubb JH, Sly WS. Mutations and polymorphisms in GUSB gene in mucopolysaccharidosis VII (Sly Syndrome). *Human mutation*. 2009;30:511–9.
- 33.- Shipley JM, Klinkenberg M, Wu BM, Bachinsky DR, Grubb JH, Sly WS. Mutational analysis of a patient with mucopolysaccharidosis type VII, and identification of pseudogenes. *Am J Hum Genet*. 1993;52(3):517–26.
- 34.- Morrison A, Oussoren E, Friedel T, Cruz J, Yilmaz N. Pathway to diagnosis and burden of illness in mucopolysaccharidosis type VII-a European caregiver survey. *Orphanet journal of rare diseases*. 2019;14(1):1–11.
- 35.- Kadhim H, Segers V, Vilain C, Désir J, Haene D. First Report on Fetal Cerebral Polyglucosan Bodies in Mucopolysaccharidosis Type VII. *Case reports in pediatrics*. 2017.
- 36.- Poyatos-Andújar AM, García-Linares S, Carretero P, Ocon O, Fresneda D, Gort L, et al. Prenatal mucopolysaccharidosis VII: A novel pathogenic variant identified in GUSB gene. *Clin Case Rep [Internet]*. 2021;9(2):790–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ccr3.3644>
- 37.- Lew V, Pena L, Edwards R, Wang RY. Cardiovascular histopathology of a 11-year old with mucopolysaccharidosis VII demonstrates fibrosis, macrophage infiltration, and arterial luminal stenosis. *JIMD Rep [Internet]*. 2018;39:31–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1007/8904\\_2017\\_43](http://dx.doi.org/10.1007/8904_2017_43)
- 38.- Bayó-Puxan N, Terrasso AP, Creyssels S, Simão D, Begon-Pescia C, Lavigne M, et al. Lysosomal and network alterations in human mucopolysaccharidosis type VII iPSC-derived neurons. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):16644. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-34523-3>

39. Giugliani R, Barth AL, Dumas MRC, da Silva Franco JF, de Rosso Giuliani L, Grangeiro CHP, et al. Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2021;16(1):238. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01870-w>
- 40.- Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis vi. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5(1):1–20
- 41.- Kubaski F, Brusius-Facchin AC, Mason RW, Patel P, Burin MG, Michelin-Tirelli K, et al. Elevation of glycosaminoglycans in the amniotic fluid of a fetus with mucopolysaccharidosis VII. *Prenat Diagn* [Internet]. 2017;37(5):435–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.5028>
- 42.- Harmatz P, Whitley CB, Wang RY, Bauer M, Song W, Haller C, et al. A novel Blind Start study design to investigate vestronidase alfa for mucopolysaccharidosis VII, an ultra-rare genetic disease. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2018;123(4):488–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.02.006>
- 43.- Wang RY, da Silva Franco JF, López-Valdez J, Martins E, Sutton VR, Whitley CB, et al. The long-term safety and efficacy of vestronidase alfa, rhGUS enzyme replacement therapy, in subjects with mucopolysaccharidosis VII. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2020;129(3):219–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2020.01.003>
- 44.- McCafferty EH, Scott LJ. Vestronidase Alfa: A review in mucopolysaccharidosis VII. *BioDrugs* [Internet]. 2019;33(2):233–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40259-019-00344-7>



A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO  
"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO"**

<b>NOMBRE MÉDICO TRATANTE:</b>			<b>FOLIO:</b>	
<b>NOMBRE PACIENTE:</b>			<b>EDAD:</b>	<b>SEXO:</b>
<b>INFORMACIÓN GENERAL</b>				
<b>FECHA Y LUGAR DE NACIMIENTO (INCLUIR COMUNIDAD, MUNICIPIO, ESTADO):</b>				
<b>PACIENTE VIVO:</b>	<b>FINADO:</b>	<b>FECHA DEFUNCIÓN:</b>	<b>EDAD DEFUNCIÓN:</b>	
<b>ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES</b>				
<b>NOMBRE DEL PADRE:</b>			<b>EDAD AL NACIMIENTO DEL PACIENTE:</b>	
<b>NOMBRE DE LA MADRE:</b>			<b>EDAD AL NACIMIENTO DEL PACIENTE:</b>	
<b>CONSANGUINIDAD: SI:</b>		<b>NO:</b>	<b>ENDOGAMIA: SI:</b>	
<b>NO:</b>		<b>NO:</b>		<b>NO:</b>
<b># GESTAS:</b>	<b># PARTOS:</b>	<b># CESÁREAS:</b>	<b># ABORTOS</b>	<b>TRIMESTRE:</b>
<b>ANTECEDENTES DE HIPOPLASIA FETAL</b>		<b>SI:</b>	<b>NO:</b>	<b>¿CUÁNTOS?</b>
<b>HERMANOS(AS):</b>		<b>CANTIDAD/SEXO:</b>		<b># SANOS</b>
<b># ENFERMOS</b>		<b># FINADOS</b>		<b>CAUSA:</b>
<b>ANTECEDENTES PRENATALES</b>				
<b>GESTA:</b>		<b>HALLAZGOS DE IMPORTANCIA EN ULTRASONIDO:</b>		
		<b>EDAD GESTACIONAL:</b>		
<b>COMPLICACIONES EN EMBARAZO</b>		<b>SI:</b>	<b>NO:</b>	<b>¿CUÁLES?</b>
<b>ANTECEDENTES PERINATALES</b>				
<b>VÍA DE RESOLUCIÓN DE EMBARAZO</b>		<b>PARTO:</b>	<b>CESÁREA:</b>	<b>CAUSA:</b>
<b>PESO:</b>	<b>TALLA:</b>	<b>EDAD GESTACIONAL:</b>		<b>APGAR:</b>
<b>¿PRESENTÓ DIFICULTAD RESPIRATORIA?</b>		<b>SI:</b>	<b>NO:</b>	
<b>¿REQUIRIÓ MANIOBRAS DE REANIMACIÓN AVANZADA?</b>		<b>SI:</b>	<b>NO:</b>	
<b>HOSPITALIZACIÓN AL NACIMIENTO</b>		<b>SI:</b>	<b>NO:</b>	
<b>DIAGNÓSTICO DE INGRESO/EGRESO:</b>			<b>DÍAS DE ESTANCIA:</b>	
<b>DIAGNÓSTICO SÍNDROME SLY</b>				
<b>SOSPECHA POR PADRES O MÉDICO DE PRIMER CONTACTO:</b>			<b>EDAD:</b>	
<b>PRENATAL</b>		<b>POSTNATAL</b>		
<b>ESPECIALIDAD MÉDICA QUE REALIZÓ SOSPECHA DIAGNÓSTICA:</b>			<b>EDAD:</b>	
<b>ESPECIALIDAD MÉDICA QUE DIO DIAGNÓSTICO DEFINITIVO:</b>			<b>EDAD:</b>	
<b>RESULTADOS DE LABORATORIO</b>				
<b>ANÁLISIS CITOMORFOLÓGICO (FROTIS SANGUÍNEO)</b>		<b>EDAD:</b>	<b>RESULTADO:</b>	
<b>ANÁLISIS BIOQUÍMICO (ENZIMÁTICO)</b>		<b>EDAD:</b>	<b>RESULTADO:</b>	
<b>GAG's EN ORINA</b>		<b>EDAD:</b>	<b>RESULTADO:</b>	
<b>ESTUDIO MOLECULAR</b>		<b>EDAD:</b>	<b>RESULTADO:</b>	
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>				
<b>SOMATOMETRÍA</b>			<b>EDAD DE ÚLTIMA VALORACIÓN CLÍNICA:</b>	
<b>PESO:</b>	<b>TALLA:</b>	<b>PERÍMETRO CEFÁLICO:</b>	<b>BRAZADA:</b>	<b>SEGMENTO INFERIOR:</b>
<b>SI CUENTA CON SOMATOMETRÍAS POR EDAD FAVOR DE INCLUIRLAS AQUÍ:</b>				
<b>EDAD</b>	<b>PESO</b>	<b>TALLA</b>	<b>PERÍMETRO CEFÁLICO</b>	

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO  
"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO"**

<b>(SELECCIONE CON UNA "X" LA CARACTERÍSTICA CLÍNICA PRESENTE)</b>					
<b>HIDROPESIA FETAL</b>					
Presente:			Ausente:		
Edad de detección:			Edad de resolución:		
<b>CABEZA</b>					
Facies tosca		Macrocefalia		Cuello corto	
Macroglosia		Ronquidos		Hipertrofia gingival	
Dentición anormal:			Hipertrofia amigdalina		
Dientes pequeños		Dientes espaciados		Grado:	
<b>OFTALMOLOGICAS</b>					
Opacidad corneal		Discapacidad visual		Fotosensibilidad	
Glaucoma		Otro			
<b>RESPIRATORIAS Y OTORRINOLARINGOLÓGICAS</b>					
Otitis de repetición		Cantidad		Edad de inicio	
Colocación de tubos de ventilación		Edad		Hipoacusia Conductiva Neurosensorial Mixta	
Infecciones recurrentes (Vía aérea superior)			Enfermedad obstructiva de vías respiratorias		
Apnea obstructiva del sueño			Bronquitis crónica		
Neumonía		Número		Edad de presentación	
COVID		Edad		Secuelas	
Otra:					
<b>CARDIOVASCULARES</b>					
Valvulopatía		¿Cuál?		Grado	
Miocardiopatía		¿Cuál?		Insuficiencia aórtica Insuficiencia Mitral	
Insuf. Cardíaca congestiva				Estenosis ¿Cuál?	
Engrosamiento		Aórtico Mitral		Otra:	
<b>MUSCULOESQUELÉTICAS</b>					
Disostosis			Pérdida de amplitud de movimiento articular		
Movilidad restringida			Rigidez		
Maduración ósea temprana en útero			Alteraciones en la deambulación		
Contractura articular (especifique región anatómica):			Hombro		Codo
Mano		Cadera		Rodilla	Tobillo
			Pie		Carpo
<b>TÓRAX:</b>			<b>COLUMNA VERTEBRAL:</b>		
Pectus excavatum			Disostosis múltiple		
Tronco corto			Cifosis		
Pectus carinatum			Escoliosis (Grados de Cobb)		
Costillas gruesas (forma de remo)			Giba		
Pico vertebral			Platispondilia		
Apófisis odontoides hipoplásica			Inestabilidad atlantoaxial		
<b>PELVIS:</b>					
Displasia acetabular de cadera			Subluxación de cadera		
Ensanchamiento de alas ilíacas			Techos acetabulares irregulares y fragmentados		
Ahusamiento inferior de la ilia con acetábulo no desarrollado			Huesos ilíacos redondeados		
<b>FÉMUR:</b>					
Displasia de cabeza femoral			Epífisis de capital femoral		
Epífisis proximal de fémur no osificada			Angulación del tracto dorsal-lumbar		
Fémur corto con epífisis hipoplásica			Adelgazamiento cortical		

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO  
"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VII EN MÉXICO"**

<b>EXTREMIDADES:</b>			
Metacarpianos anchos y cortos		Metáfisis ensanchada	
Falanges en forma de bala		Ensanchamiento de metacarpianos	
Genu valgo		Talipes equinovarus	
Mano en garra		Dedos curvos	Pseudoartrosis
Túnel del carpo	Pie zambo	Otra:	
<b>GASTROINTESTINALES</b>			
Hernia umbilical	Esplenomegalia	Estreñimiento	Otra:
Hernia inguinal	Hepatomegalia	Diarrea	
<b>GINECOLÓGICAS</b>			
Telarca (Edad)	Menarca (Edad)	Pubarca (Edad)	
Ritmo Regular	Irregular	Otra:	
<b>NEUROLÓGICAS</b>			
Discapacidad intelectual	Deterioro cognitivo	Edad de inicio	Síntoma
Retraso del lenguaje	Déficit de atención	Epilepsia	Hidrocefalia
Compresión medular (edad de presentación y nivel)		Otra:	
<b>PIEL Y ANEXOS</b>			
Pelo áspero	Hipertricosis	Seborrea	
Cejas pobladas	Nevos	Otra:	
<b>SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINARIO</b>			
Audiología	Cardiopediatría	Cirugía pediátrica	
Dermatología pediátrica	Especialista del sueño	Endocrinología pediátrica	
Genética médica	Nefrología pediátrica	Gastroenterología pediátrica	
Neumología pediátrica	Neurocirugía	Neurología pediátrica	
Nutrición	Odontología	Oftalmología	
Otorrinolaringología	Paidopsiquiatría	Pediatría	
Psicología	Rehabilitación	TyO pediátrica	
Urología	Otras:		
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE (Hallazgos)</b>			
Citometría hemática			
Química sanguínea (incluye PFH)			
Perfil tiroideo			
Ecocardiograma			
Electroencefalograma			
IRM Cerebral			
IRM Columna			
Ultrasonido abdominal			
Espirometría			
Estudio del sueño			
Radiografía			
Otros:			
<b>ANEXAR FOTOS CLÍNICAS:</b>		<b>NOTAS:</b>	
CARA DEL PACIENTE Y CUERPO COMPLETO			
RADIOGRAFÍAS			
OTROS ESTUDIOS DE IMAGEN			

**B. CONSENTIMIENTO INFORMADO**



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO:  
 Estudio molecular y hallazgos clínicos de Síndrome de Sly en México.  
 FECHA DE PREPARACIÓN: FEBRERO 2022-MAYO 2022      VERSIÓN: 1**

**Investigador principal: Jaime Asael López Valdez.  
 Dirección del investigador:  
 Teléfono de contacto del investigador (incluyendo uno para emergencias): 449 189 84 45  
 Investigadores participantes:**

**Jaime Asael López Valdez.  
 Estefania Durán Sánchez.  
 Cristian Mauritanya Muñoz Sánchez.  
 Esther Lieberman Hernández.  
 Beatriz Adriana Llamas Guillen.  
 Carmen Amor Ávila.  
 Luz María Sánchez Sánchez.  
 José Elías García Ortiz  
 Adriana Ruiz Herrera.  
 Claudia Rivera Acuña.**

**Nombre del patrocinador del estudio:  
 Dirección del patrocinador:  
 Versión del consentimiento informado y fecha de su preparación:  
 Versión 1, Marzo 2022**

**INTRODUCCIÓN:**

Por favor, tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga.  
 Este consentimiento informado cumple con los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.  
 Para decidir si participa o no en este estudio, usted debe tener el conocimiento suficiente acerca de los riesgos y beneficios con el fin tomar una decisión informada. Este formato de consentimiento informado le dará información detallada acerca del estudio de investigación que podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al final se le invitará a que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

Procedimiento para dar su consentimiento: Usted tiene el derecho a decidir si quiere participar en esta investigación, y se puede tomar todo el tiempo que requiera para considerar esta invitación. El investigador le explicará ampliamente los beneficios y riesgos del proyecto sin ningún tipo de presión y tendrá todo el tiempo que requiera para pensar, solo o con quien usted decida consultarlo, antes de decirle al investigador acerca de su decisión. Esta decisión no tendrá efecto alguno sobre su atención médica en el Instituto. Al final de esta explicación, usted debe entender los puntos siguientes:

- I. La justificación y los objetivos de la investigación.
- II. Los procedimientos que se utilizarán y su propósito, incluyendo la identificación de qué son procedimientos experimentales.
- III. Los riesgos o molestias previstos.
- IV. Los beneficios que se pueden observar.
- V. Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para usted
- VI. Garantía para recibir respuestas a las preguntas y aclarar cualquier duda sobre los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de la materia.
- VII. La libertad que tiene de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se afecte su atención y el tratamiento en el Instituto.
- VIII. La seguridad de que no se le va a identificar de forma particular y que se mantendrá la confidencialidad de la información relativa a su privacidad.
- IX. El compromiso del investigador de proporcionarle la información actualizada que pueda ser obtenida durante el estudio, aunque esto pudiera afectar a su disposición para continuar con su participación.
- X. La disponibilidad de tratamiento médico y compensación a que legalmente tiene derecho, en el caso de que ocurran daños causados directamente por la investigación.

Puede solicitar más tiempo o llevar a casa este formulario antes de tomar una decisión final en los días futuros.

#### **INVITACION A PARTICIPAR Y DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

Estimado Sr(a). \_\_\_\_\_

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, a través del grupo de investigación, le invitan a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo:

La duración del estudio es: 4 meses.

El número aproximado de participantes será: 11 participantes.

Usted fue invitado al estudio debido a que tiene las siguientes características: su hijo presenta el diagnóstico de síndrome de ~~slv~~.

#### **PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

Su participación en el estudio consiste en: aceptar manejo de información del paciente.

Los procedimientos del estudio incluyen la realización de: cuestionarios y fotografías.

Las responsabilidades de los participantes incluyen: veracidad de los datos.

**RIESGOS E INCONVENIENTES**

Ninguno

**BENEFICIOS POTENCIALES**

Ninguno

**CONSIDERACIONES ECONÓMICAS**

Ninguna.

**COMPENSACION**

Si sufre lesiones como resultado directo de su participación en este estudio, por parte del protocolo le proporcionaremos el tratamiento inmediato y lo referiremos, en caso de ameritarlo, al especialista médico que requiera.

**ALTERNATIVAS A SU PARTICIPACIÓN:**

Su participación es voluntaria. Sin embargo, usted puede elegir no participar en el estudio. En caso de no hacerlo, recibirá el tratamiento o manejo estándar para su enfermedad. Sus consultas y atención integral en el Instituto no se verían afectadas en ningún sentido si usted decide no participar.

**POSIBLES PRODUCTOS COMERCIALES DERIVABLES DEL ESTUDIO:**

Los resultados o materiales obtenidos en el estudio serán propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Si un producto comercial es desarrollado como resultado del estudio, tal insumo será propiedad del Centenario Hospital Miguel Hidalgo o quienes ellos designen. En tal caso, usted no recibirá un beneficio financiero por el mismo.

**ACCIONES A SEGUIR DESPUÉS DEL TÉRMINO DEL ESTUDIO:**

Usted puede solicitar los resultados de sus exámenes clínicos y de las conclusiones del estudio:

La investigación es un proceso largo y complejo. El obtener los resultados finales del proyecto puede tomar varios meses.

**PARTICIPACIÓN Y RETIRO DEL ESTUDIO:**

Su participación es VOLUNTARIA. Si usted decide no participar, no se afectará su relación con el Centenario Hospital Miguel Hidalgo o su derecho para recibir atención médica o cualquier servicio al que tenga derecho. Si decide participar, tiene la libertad para retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se le informará a tiempo si se obtiene nueva información que pueda afectar su decisión para continuar en el estudio.

El investigador puede excluirlo del estudio **si considera datos insuficientes, sin un aporte relevante.** El estudio puede ser terminado en forma prematura si **se logra la recopilación de datos antes de la fecha estimada.**

Los procedimientos que serán necesarios si usted termina su participación en el estudio son: **Continuar acudiendo a sus estudios de laboratorio y visitas de seguimiento como lo ha hecho desde el trasplante y hasta antes de este estudio.**

**CONFIDENCIALIDAD Y MANEJO DE SU INFORMACIÓN**

Su nombre no será usado en ninguno de los estudios. Las muestras biológicas obtenidas no contendrán

ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal, las muestras biológicas, incluyendo la sangre, son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Es posible que sus muestras biológicas, así como su información médica y/o genética, puedan ser usadas para otros proyectos de investigación análogos relacionados con la enfermedad en estudio. No podrán ser usados para estudios de investigación que estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto, y estos estudios deberán ser sometidos a aprobación por un Comité de Ética.

Sus muestras podrán ser almacenadas por los investigadores hasta por 2 años.

Los códigos que identifican su muestra estarán sólo disponibles a los investigadores titulares, quienes están obligados por Ley a no divulgar su identidad. Estos códigos serán guardados en un archivero con llave. Sólo los investigadores tendrán acceso a ellos.

Si bien existe la posibilidad de que su privacidad sea afectada como resultado de su participación en el estudio, su confidencialidad será protegida como lo marca la ley, asignando códigos a su información. El código es un número de identificación que no incluye datos personales. Ninguna información sobre su persona será compartida con otros sin su autorización, excepto:

- Si es necesario para proteger sus derechos y bienestar (por ejemplo, si ha sufrido una lesión y requiere tratamiento de emergencia); o
- Es solicitado por la ley.

Personal del estudio (monitores o auditores) podrán tener acceso a la información de los participantes.

Si usted decide retirarse del estudio, podrá solicitar el retiro y destrucción de su material biológico y de su información. Todas las hojas de recolección de datos serán guardadas con las mismas medidas de confidencialidad, y solo los investigadores titulares tendrán acceso a los datos que tienen su nombre. Si así lo desea, usted deberá poner en contacto con **el Dr. Jaime Asael López Valdez** y expresar su decisión por escrito.

El Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo aprobó la realización de éste estudio. Dicho comité es quien revisa, aprueba y supervisa los estudios de investigación en humanos en el Instituto. En el futuro, si identificamos información que consideremos importante para su salud, consultaremos con el Comité de Ética para que decidamos la mejor forma de darle esta información a usted y a su médico. Además, le solicitamos que nos autorice ~~re-contactarlo~~, en caso de ser necesario, para solicitarle información que podría ser relevante para el desarrollo de este proyecto.

Los datos científicos obtenidos como parte de este estudio podrán ser utilizados en publicaciones o presentaciones médicas. Su nombre y otra información personal serán eliminados antes de usar los datos.

Si usted lo solicita su médico de cabecera será informado sobre su participación en el estudio

**IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES:**

En caso de que usted sufra un daño relacionado al estudio, por favor póngase en contacto con \_\_\_\_\_

Si usted tiene preguntas sobre el estudio, puede ponerse en contacto con:

Si usted tiene preguntas acerca de sus derechos como participante en el estudio, puede hablar con el Presidente del Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Dr. Jaime Asael López Valdez, teléfono: 449 994 6720 ext. 8646).

**DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

He leído con cuidado este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas que he tenido y todas han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, estoy de acuerdo con todos los siguientes puntos:

Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas (tejido precedente de la biopsia del injerto y muestra de sangre) para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

Estoy de acuerdo, en caso de ser necesario, que se me contacte en el futuro si el proyecto requiere colectar información adicional o si encuentran información relevante para mi salud.

Mi firma también indica que he recibido un duplicado de este consentimiento informado.

Por favor responda las siguientes preguntas

	<b>SÍ (marque por favor)</b>	<b>NO (marque por favor)</b>
a. ¿Ha leído y entendido la forma de consentimiento informado, en su lenguaje materno?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ¿Ha tenido la oportunidad de hacer preguntas y de discutir este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ¿Ha recibido usted respuestas satisfactorias a todas sus preguntas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ¿Ha recibido suficiente información acerca del estudio y ha tenido el tiempo suficiente para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. ¿Entiende usted que su participación es voluntaria y que es libre de suspender su participación en este estudio en cualquier momento sin tener que justificar su decisión y sin que esto afecte su atención médica o sin la pérdida de los beneficios a los que de otra forma tenga derecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. ¿Entiende los posibles riesgos, algunos de los cuales son aún desconocidos, de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. ¿Entiende que puede no recibir algún beneficio directo de participar en este estudio?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. ¿Entiende que no está renunciando a ninguno de sus derechos legales a los que es acreedor de otra forma como sujeto en un estudio de investigación?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. ¿Entiende que el médico participante en el estudio puede retirarlo del mismo sin su consentimiento, ya sea debido a que Usted no siguió los requerimientos del estudio o si el médico participante en el estudio considera que médicamente su retiro es en su mejor interés?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. ¿Entiende que usted recibirá un original firmado y fechado de esta Forma de Consentimiento, para sus registros personales?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el participante:

Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Relación con el participante:

Dirección: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_

**(El presente documento es original y consta de 7 páginas)**

\_\_\_\_\_