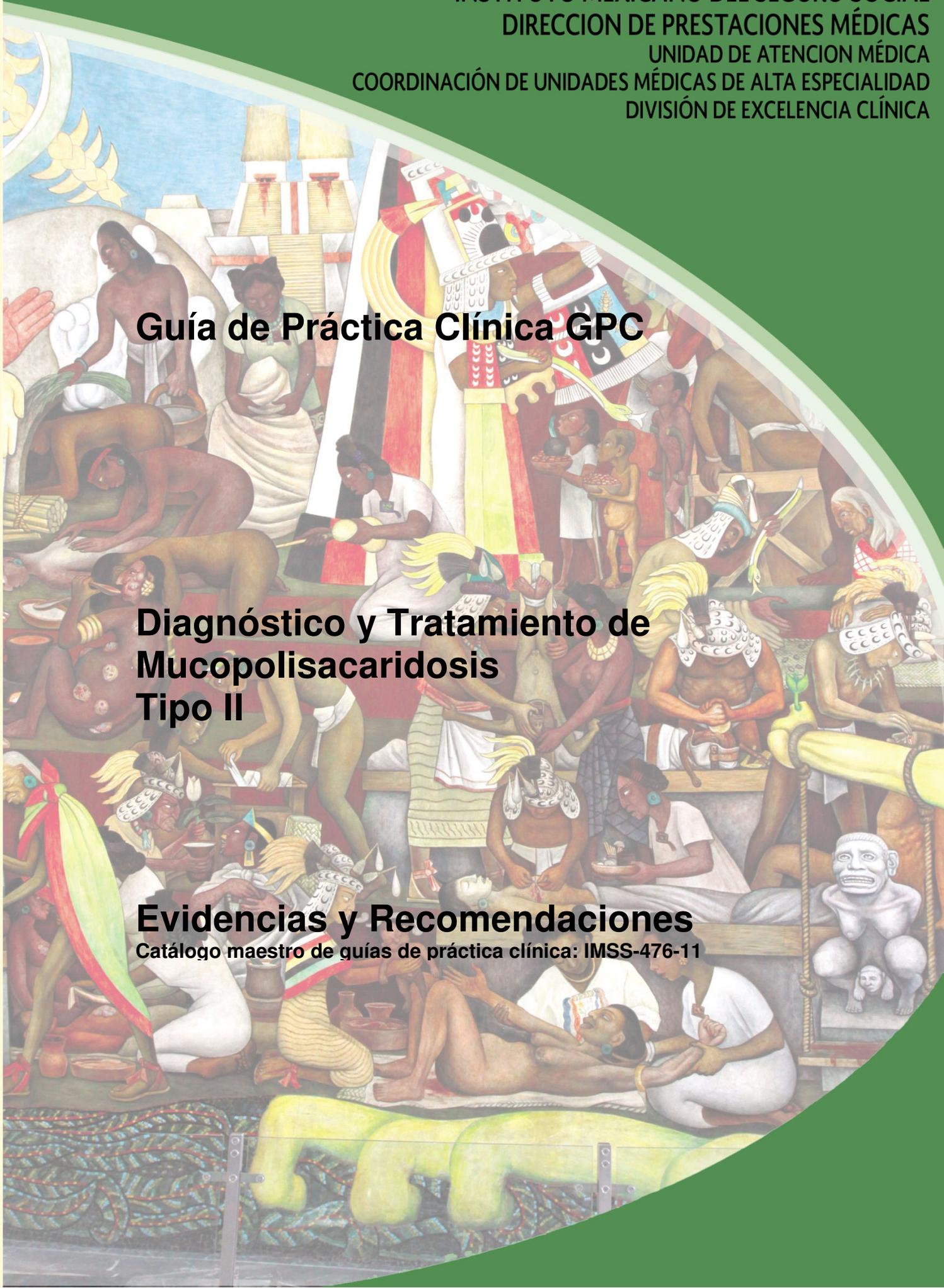


## Guía de Práctica Clínica GPC

### Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

### Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-476-11





**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

**MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH**

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

**DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO**

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

**DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS**

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

**DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO**

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

**DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

**DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS**

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

**DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG**

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

**DR LEOPOLDO CANDELAS MONDRAGÓN**

COORDINADORA DE EDUCACIÓN

**DR. SALVADOR CASARES QUERALT**

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ**

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

**LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE**

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

**DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO**

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

**DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE**

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

**DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO**

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

**DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA**

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

**DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS**

Durango 289- 1A Colonia Roma  
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.  
Página Web: [www.imss.gob.mx](http://www.imss.gob.mx)

Publicado por IMSS  
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General  
División de Excelencia Clínica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II** México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

**CIE-10: E76 Trastornos del Metabolismo de los Glucosaminoglucanos**  
**E76.1 Mucopolisacaridosis Tipo II**  
**GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**

**AUTORES Y COLABORADORES**

**Coordinadores:**

Dra. Ma. Del Rocío Rábago Rodríguez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área de Innovación de Procesos Clínicos/División de Excelencia Clínica, CUMAE
-------------------------------------	-----------------	--------------------------------------	---

**Autores :**

Dra. Carmen Amor Ávila Rejón	Médico Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Genética/Hospital Especialidades No. 14. UMAE Veracruz, Veracruz	Asociación Mexicana de Genética Humana
Dr. Francisco Cruz Olivo	Internista Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito/UMAE HG CMN La Raza	
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Médico Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito/UMAE HG CMN La Raza	
Dr. Lamberto Moreno Gómez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Servicio de Pediatría/HGR 1 Culiacán Sinaloa	Presidente del Colegio de Pediatras de Sinaloa

**Validación interna:**

Dr. Carlos Martín Corral Chávez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Departamento Clínico de pediatría/Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, Los Mochis Sinaloa
Dra. Luz María Sánchez Sánchez	Pediatría y Neonatología	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE HE No. 25, Monterrey Nuevo León

## ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES.....	4
1. CLASIFICACIÓN. ....	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES .....	8
3.1 ANTECEDENTES .....	8
3.2 JUSTIFICACIÓN .....	8
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	9
3.4 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	11
4.1.1 DIAGNÓSTICO.....	11
4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO .....	20
4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	30
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA .....	38
4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS.....	38
5. ANEXOS.....	40
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA .....	40
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN .....	42
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD .....	44
5.4 MEDICAMENTOS .....	46
5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO .....	47
6. BIBLIOGRAFÍA. ....	48
7. AGRADECIMIENTOS.....	49
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	50

# 1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: IMSS-476-11	
<b>Profesionales de la salud.</b>	Pediatra Internista, Pediatra, Genetista
<b>Clasificación de la enfermedad.</b>	E76 Trastornos del Metabolismo de los Glucosaminoglucanos, E76.1 Mucopolisacaridosis Tipo II
<b>Categoría de GPC.</b>	Segundo y tercer nivel de atención
<b>Usuarios potenciales.</b>	Médico Pediatra, Médico Cardiólogo, Médico Genetista, Médico Gastroenterólogo Pediatra, Médico Hematólogo Pediatra, Médico Neurólogo Pediatra, Médico de Rehabilitación Física, Médico Ortopedista, Médico Otorrinolaringólogo, Psicólogos, Médico Otoneurologo, Médico Dermatólogo
<b>Tipo de organización desarrolladora.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE / División de Excelencia Clínica/México DF UMAE Hospital General CMN La Raza, México, DF UMAE Hospital de Especialidades No.14,Veracruz,Veracruz HGR 1 Culiacán Sinaloa, Delegación Sinaloa
<b>Población blanco.</b>	Recién nacido hasta los 16 años de edad de cualquier sexo.
<b>Fuente de financiamiento / patrocinador.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de UMAE / División de Excelencia Clínica/México DF UMAE Hospital General CMN La Raza, México, DF UMAE Hospital de Especialidades No.14,Veracruz,Veracruz HGR 1 Culiacán Sinaloa, Delegación Sinaloa
<b>Intervenciones y actividades consideradas.</b>	Evaluación clínica y tratamiento médico multidisciplinario: pediatría, genética, neurología pediátrica, ortopedia pediátrica, cardiología pediátrica, gastroenterología pediátrica, oftalmología pediátrica, otorrinolaringología pediátrica, neumología pediátrica, psicología, rehabilitación Estudios de laboratorio: determinación enzimática de iduronato 2 sulfatasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos, cultivo de fibroblastos o gota de sangre en papel filtro; determinación cuantitativa de glucosaminoglucanos en orina; análisis de la mutación del gen de la iduronato 2 sulfatasa. Terapia de reemplazo enzimático: idursulfasa
<b>Impacto esperado en salud.</b>	Mejora de la calidad de la atención médica Diagnóstico oportuno y referencia para tratamiento especializado Disminución de las complicaciones Optimización de recursos en el tratamiento
<b>Metodología<sup>a</sup>.</b>	Elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, evaluación de la calidad y utilidad de las fuentes, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
<b>Método de validación y adecuación.</b>	Enfoque de la GPC: responder preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Número de fuentes documentales revisadas: 16 Guías seleccionadas: 0 Ensayos controlados aleatorizados: 2 Estudios descriptivos: 3 Revisión clínica: 10 Comité de expertos: 1
<b>Método de validación</b>	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: UMAE HE No. 25 Monterrey Nuevo León/ Hospital de Cineco-Pediatría No. 2, Los Mochis Sinaloa Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
<b>Registro</b>	<b>IMSS-476-11</b>
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 08/12/2011. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 2<sup>a</sup>, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 52 86 29 95.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los datos clínicos de la mucopolisacaridosis tipo II?
2. ¿Qué exámenes de laboratorio se requieren para establecer el diagnóstico de certeza de la mucopolisacaridosis tipo II?
3. ¿En qué consiste la evaluación clínica inicial del paciente con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II?
4. ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II?
5. ¿Cuál es la dosis adecuada de la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II?
6. ¿Cómo se debe realizar el seguimiento clínico del paciente con mucopolisacaridosis tipo II?
7. ¿En qué casos se debe suspender la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 ANTECEDENTES

Las mucopolisacaridososis son un grupo de enfermedades congénitas del metabolismo del grupo de las tesaurismosis –acúmulo progresivo de un producto, en este caso glicosaminoglicanos-. Molecularmente constituyen enfermedades lisosomales –fallo de algún tipo de hidrolasa ácida– y cumplen las características generales de este grupo: enfermedades infrecuentes, multisistémicas y crónico progresivas (Sanjurjo, 2007).

La mucopolisacaridososis tipo II o Síndrome de Hunter es un trastorno hereditario descrito inicialmente por el Dr. Charles Hunter en 1917 (Martin, 2008), presenta un patrón de herencia ligada al cromosoma X (locus Xq28) y se debe al déficit del enzima iduronato sulfatasa, que participa en la degradación de dermatansulfato y heparansulfato. A pesar de ser una enfermedad que por su patrón de herencia afecta a los varones, en los últimos años se han descrito casos en mujeres debido a la inactivación del cromosoma X no mutado heredado del padre. La incidencia de la enfermedad se calcula en aproximadamente 1 por 132 000 recién nacidos vivos varones de acuerdo al reporte de algunos estudios europeos o 1 por 68 000-320 000 recién nacidos vivos varones, según distintas series (del Toro-Riera, 2007).

Las manifestaciones clínicas incluyen obstrucción severa de la vía aérea, deformidades esqueléticas, cardiomiopatía y en la mayoría de los pacientes, deterioro neurológico (Wraith, 2008), por lo tanto el manejo de los pacientes suele ser complejo y requiere de un equipo multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de ésta enfermedad (Muenzer, 2009).

#### 3.2 JUSTIFICACIÓN

La mucopolisacaridososis tipo II es una entidad progresiva, incapacitante y con daños irreversibles por lo que es importante realizar un diagnóstico oportuno y certero, esto permitirá proporcionar el manejo multidisciplinario que mejore la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, es importante también, como una parte del manejo integral, identificar a los pacientes que tienen criterios para recibir terapia de reemplazo enzimático.

Debido a lo anterior, la Dirección de Prestaciones Médicas a través de la División de Excelencia Clínica se dio a la tarea junto con un grupo de expertos clínicos de elaborar esta Guía con la intención de ayudar a los profesionales de salud en la toma de decisiones con base en la mejor evidencia científica disponible.

### 3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Señalar las manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo II.
2. Establecer los estudios de laboratorio que se requieren para realizar el diagnóstico de certeza de la mucopolisacaridosis tipo II.
3. Señalar en qué consiste la evaluación clínica inicial de los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II
4. Señalar en qué consiste el seguimiento clínico de los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II
5. Precisar los criterios para iniciar terapia reemplazo enzimático en los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II.
6. Señalar la dosis y frecuencia de la administración de la terapia reemplazo enzimático en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II.
7. Especificar los criterios para suspender la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con mucopolisacaridosis tipo II.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.4 DEFINICIÓN

La mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad de almacenamiento lisosomal ocasionada por la deficiencia de la enzima iduronato 2 sulfatasa (Martin, 2008).

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida a través del análisis de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y otros estudios. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Las evidencias y recomendaciones fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<b>E.</b> El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

## 4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

### 4.1.1 DIAGNÓSTICO

#### 4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>En la mucopolisacaridosis tipo II se acumulan cantidades perjudiciales de los glucosaminoglucanos (GAG's) dermatán y heparán sulfato en la matriz extracelular del tejido conectivo.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>A medida que los glucosaminoglucanos se acumulan en el organismo, los síntomas se evidencian. El fenotipo es heterogéneo, tanto en el inicio como en su progresión, por lo que su espectro clínico es amplio y oscila entre dos extremos clásicamente reconocidos como forma leve (atenuada) y severa.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>A través de un estudio observacional multicéntrico de tres años de duración realizado en 118 varones con mucopolisacaridosis tipo II, se encontró que la edad media de comienzo fue a los 2.7 años para las formas severas y 3.5 años y para las leves (atenuadas).</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sanjurjo-Crespo, 2007</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los síntomas que aparecen en los primeros meses de vida suelen ser respiratorios, como obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea (generalmente purulenta), respiración bucal y apneas de sueño, así como hernia inguinal, umbilical o ambas.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Un estudio descriptivo de 7 niños japoneses con mucopolisacaridosis tipo II encontró que, todos los pacientes tenían manchas mongólicas extensas que estaban presentes desde el nacimiento y no desaparecieron durante el transcurso del tiempo. Los autores concluyeron que el reconocimiento de manchas mongólicas extensas es muy importante para realizar el diagnóstico temprano de mucopolisacaridosis tipo II.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Ochiai, 2003</i></p>

**E**

La aparición de lesiones papulares simétricas de 2 a 10 mm de diámetro de color piel o marfileño «en empedrado», en la región escapular y caras laterales externas de brazos y muslos, se han considerado patognomónicas de la enfermedad. Se presentan tanto en la forma severa como en la atenuada, de modo que su aparición no es un indicador pronóstico.

**III****[E: Shekelle]***Pérez-Pastor, 2004***R**

Se recomienda sospechar el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II ante los siguientes datos clínicos:

- Síntomas respiratorios repetitivos en los primeros meses de vida : obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea habitualmente purulenta, respiración bucal y apneas de sueño
- Manchas mongólicas extensas
- Hernia inguinal, umbilical o ambas
- Lesiones papulares simétricas «en empedrado» en la región escapular y cara lateral externa de los brazos

**C****[E: Shekelle]**

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**C****[E: Shekelle]***Sanjurjo-Crespo, 2007***C****[E: Shekelle]***Ochiai, 2003***C****[E: Shekelle]***Pérez-Pastor, 2004***E**

En la mucopolisacaridosis tipo II el aspecto de los pacientes al nacer puede ser normal y no manifestar ningún síntoma sino presentar los datos clínicos con el transcurso del tiempo. Muchas veces la sospecha inicial se basa en el aspecto facial infiltrado que detecta el médico en una valoración realizada por otras razones; las alteraciones faciales se hacen aparentes entre los 2 y 4 años de edad.

**III****[E: Shekelle]***Martin, 2008***E**

Un estudio observacional de 77 niños con mucopolisacaridosis tipo II señaló que la edad media de aparición de los síntomas fue de 18 meses (6-31 meses). Las manifestaciones clínicas tempranas más frecuentemente reportadas fueron: fascies infiltrada, macrocefalia, hepatoesplenomegalia y contracturas articulares.

**III****[E: Shekelle]***Schwartz, 2007*

**E**

La mucopolisacaridosis tipo II es una enfermedad con afección multiorgánica y multisistémica cuya edad de inicio y rango de progresión es variable. En las formas severas, los hallazgos clínicos aparecen entre los 2 y los 4 años de edad. En éstos casos la afección neurológica es prominente y progresa hacia daño mental severo. La muerte ocurre habitualmente en la primera o segunda década de la vida, generalmente debido a enfermedad obstructiva de la vía aérea o a falla cardíaca asociada con pérdida de la función neurológica. En el punto opuesto del espectro clínico, los signos y síntomas tienen un inicio ligeramente más tardío y la disfunción neurológica es mínima, estos pacientes tienen inteligencia normal y sobreviven hasta la edad adulta.

III  
[E: Shekelle]

*Martin, 2008*

**E**

La clasificación tradicional de los pacientes en formas “leves o atenuadas” y “graves”, con base a la sobrevida y presencia o ausencia de afección neurológica, es una simplificación gruesa. Este trastorno debe considerarse como un continuo entre dos extremos (atenuado y grave). Es importante hacer notar que individuos que fueron diagnosticados con formas atenuadas de la enfermedad pueden seguir presentando síntomas y complicaciones que ocasionan morbilidad significativa, discapacidad y dificultades de aprendizaje leves o moderadas.

III  
[E: Shekelle]

*Wraith, 2008*

**E**

La descripción clínica de todos los fenotipos de mucopolisacaridosis resulta demasiado prolija y parece oportuno apuntar los síntomas de lo que se puede denominar ‘fenotipo intermedio’, consistentes en dismorfia facial, disostosis variable, obstrucción de las vías aéreas superiores, visceromegalias, sordera, dificultades de aprendizaje, diarrea crónica y enfermedad cardíaca.

III  
[E: Shekelle]

*Sanjurjo-Crespo, 2007*

**E**

El diagnóstico clínico de la mucopolisacaridosis tipo II concierne fundamentalmente al pediatra porque una gran mayoría de los casos se inicia clínicamente en el segundo año de vida. Sin embargo, formas tardías comienzan incluso en la época adulta y también el médico de familia debe considerar este diagnóstico ante determinados signos y síntomas clínicos de la enfermedad.

III  
[E: Shekelle]

*Sanjurjo-Crespo, 2007*

## R

En la evaluación de un paciente en el que se sospecha mucopolisacaridosis se recomienda investigar :

1. Antecedentes familiares y personales no patológicos:
  - Árbol genealógico de tres generaciones
  - Datos prenatales-perinatales
2. Antecedentes de la enfermedad actual:
  - Patología repetitiva de vías aéreas superiores e inferiores: rinorrea, otitis, respiración bucal, apneas
  - Trastornos digestivos: diarrea crónica, constipación, incontinencia
  - Retardo en adquisición de pautas madurativas y del lenguaje o pérdida de las ya adquiridas
3. Examen físico:
  - Signos vitales
  - Antropometría
  - Facies infiltrada: arcos supraorbitarios prominentes, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, filtrum largo, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte y posición dental, hipertrofia amigdalina, pabellones auriculares gruesos
  - Hirsutismo, pelo grueso y tosco
  - Cuello y tórax corto
  - Aparato respiratorio: respiración nasal, estridor laríngeo
  - Aparato cardiovascular: soplos cardíacos y trastornos de conducción
  - Abdomen: hepatoesplenomegalia, hernia inguinal o umbilical
  - Alteraciones osteoarticulares ( disostosis múltiples) : rigidez articular, trastornos en la marcha, alteración de la columna (giba lumbar)
  - Lesiones dermatológicas: lesiones papulares en empedrado en área escapular, mancha mongólica extensa
  - Afección de sistema nervioso central: hiperactividad, retraso mental, crisis convulsivas
  - Sordera

(Ver anexo 5.3, cuadro I)

## C

[E: Shekelle]

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

## 4.1.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA Y ASESORÍA GENÉTICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b> Un estudio que evaluó los hallazgos clínicos de 77 pacientes con diagnóstico de MPS II señalo que en todos ellos se encontró disminución de la actividad de la enzima iduronato sulfatasa en plasma, leucocitos o fibroblastos</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Schwartz, 2007</i></p>
<p><b>E</b> La enzima iduronato 2 sulfatasa se encuentra presente en todas las celulas (exempto los globules rojos maduros), por lo tanto, la actividad enzimática puede medirse en una variedad de células o líquidos. Los ensayos basados en cultivo de fibroblastos, leucocitos o plasma o suero son comúnmente utilizados. Los métodos que se basan en el análisis de gota de sangre seca en papel filtro se han descrito recientemente y pueden utilizarse con fines de detección, especialmente en áreas donde el transporte de células o muestras sanguíneas no está disponible</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Martin, 2008</i></p>
<p><b>E</b> En todos los pacientes debe documentarse la deficiencia/ausencia de actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa medida en tejidos apropiados como leucocitos o cultivo de fibroblastos</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Vellodi, 2007</i></p>
<p><b>E</b> El diagnóstico bioquímico confirmatorio se establece al demostrar la deficiencia de la actividad enzimática de IDS en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos<sup>8</sup> y en gotas de sangre en papel de filtro, lo cual permite enviar las muestras a distancia. No obstante, si en gotas de sangre se obtiene un resultado anormal, éste debe confirmarse en leucocitos o fibroblastos.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011</i></p>

**E**

El estándar de oro para el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II en un varón es probar la deficiencia de la actividad enzimática de la enzima iduronato sulfatasa en leucocitos, fibroblastos o plasma en la presencia de actividad normal de al menos alguna otra sulfatasa.

**IV**  
[E: Shekelle]  
*Scarpa, 2011*

**E**

El laboratorio deberá realizar una segunda determinación en otra sulfatasa, comúnmente arilsulfatasa A o B para descartar deficiencia múltiple de sulfatasas.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2008*

**R**

Para realizar el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II se debe documentar disminución de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa en suero, leucocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.

**C**  
[E: Shekelle]  
*Schwartz, 2007*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**D**  
[E: Shekelle]  
*Vellodi, 2007*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**D**  
[E: Shekelle]  
*Scarpa, 2011*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2008*

**E**

Si bien la ausencia total de actividad enzimática de iduronato 2 sulfatasa invariablemente se correlaciona con un fenotipo severo, niveles de actividad residual de ella no excluye severidad.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**E**

El gen o gene en Xq28.1 cuya secuencia codifica la enzima I2S tiene 24Kb, 9 exones, 8 intrones con una secuencia codificante de 2.3Kb que traduce un péptido precursor de 550 aa. La modificación postraducciona indispensable para la actividad catalítica es una conversión de un residuo cisteína a C $\alpha$ -formilglicina por la por la enzima generadora de formilglicina, mutaciones en el gen SUMF1 que codifica para esta enzima causan deficiencia múltiple de sulfatasas con patrón hereditario autosómico recesivo y un cuadro más parecido a la Leucodistrofia Metacromática que a la MPS II. Existe un pseudogene con gran homología con los exones 2 y 3 y el intrón 7 así como un intrón quimérico 3/7 que al recombinar de manera anómala causan inversiones y otros rearrreglos en pacientes. Las mutaciones han sido reportadas a todo lo largo del gen sin existir regiones preferenciales donde ocurran mutaciones.

III  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*

**E**

La correlación genotipo: fenotipo es aun limitada, sin embargo invariablemente las deleciones grandes y los rearrreglos complejos se correlacionan con fenotipo severo y se presentan en 20% de los casos. Las mutaciones puntuales constituyen un 80% de los casos. Las mutaciones R468W, R468Q y S333L se han asociado con fenotipo severo aunque han sido reportadas con fenotipo intermedio o atenuado. Por el contrario la mutación 1122C T que genera un sitio alternativo de corte/empalme con pérdida de 20 aminoácidos, se correlaciona con un fenotipo atenuado.

III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**E**

Una misma mutación puede correlacionarse con distintos fenotipos, hay reportes de al menos dos familias donde un hermano presenta un fenotipo severo mientras sus hermanos lo hacen relativamente de manera atenuada.

Ia  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2007*

**E**

Grandes deleciones pueden incluir genes flanqueantes al gen iduronato 2 sulfatasa como FMR1 y FMR2 constituyendo un síndrome de genes contiguos, el fenotipo atípico incluye ptosis y convulsiones.

III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*  
III  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**E**

Detectar la mutación en un afectado permite confirmar el diagnóstico, buscar portadoras y ofrecerles asesoramiento genético, realizar diagnóstico prenatal y tener un mayor conocimiento en correlación genotipo: fenotipo.

III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**R**

Realizar análisis mutacional del gen iduronato 2 sulfatasa en los siguientes casos:

- Paciente con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II.
- Madre de paciente con mucopolisacaridosis tipo II (para determinar el estado de portadora)

C  
[E: Shekelle]  
*Martin , 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer , 2009*

C  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**R**

Se recomienda realizar determinación de la actividad de la enzima iduronato 2 sulfatasa a los hermanos asintomáticos del paciente con mucopolisacaridosis tipo II cuando se cumplan los siguientes criterios:

- Madre portadora de la mutación confirmada
- Sexo masculino
- Menos de 4 años de edad

C  
[E: Shekelle]  
*Martin , 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer , 2009*

C  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

En caso de confirmarse el estado de portadora en la madre el riesgo de recurrencia de la enfermedad es un 50% de afectados en caso de productos masculinos y de 50% de portadoras en caso de productos femeninos.

III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*



En caso de no confirmarse el estado de portadora mediante el estudio molecular, se considera caso de novo con riesgo bajo de recurrencia pero se tomará en cuenta la posibilidad de mosaico gonadal en la madre.

III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*



Una vez confirmado el estado de portadora de la madre, debe ofrecerse el estudio familiar, con previo consentimiento informado, para búsqueda de portadoras. Se recomienda realizar análisis mutacional en las hermanas de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II cuando la madre es portadora del gen afectado.

C  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*



La mucopolisacaridosis de tipo II es la única cuya herencia está ligada al cromosoma X (al igual que la enfermedad de Fabry) y por tanto, en los antecedentes familiares hay que prestar especial atención a la vía materna. La comprobación de potenciales pacientes con MPS II en el árbol familiar del paciente en la vía materna es una importante pista diagnóstica y justifica la realización de un exhaustivo estudio familiar. Como en otras entidades cuya herencia está ligada al cromosoma X, los varones se ven afectados más intensamente.

III  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*



Una vez realizado el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II se debe proporcionar asesoramiento genético a la familia para informar sobre el riesgo de recurrencia (ver anexo 5.3, figura 1).

C  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*



Aunque no se cuente con el diagnóstico molecular el genetista debe proporcionar asesoramiento genético a la familia.

**Punto de Buena Práctica**

## 4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Las manifestaciones de la mucopolisacaridosis tipo II son multisistémicas por lo que el tratamiento debe ser multidisciplinario. Los especialistas implicados en la atención de los pacientes incluyen, entre otros, pediatras, cardiólogos, neurólogos, ortopedistas, otorrinolaringólogos, neurocirujanos, neumólogos y genetistas.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Muenzer, 2009</i></p>
	<p>En un estudio multicentrico de 118 pacientes sin terapia de reemplazo enzimático se observó que en el transcurso del tiempo, los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II mostraron afección articular hasta en el (95%), organomegalias (88%) sordera (80%) enfermedad valvular (86%). La historia natural de la enfermedad evidencia una progresión sintomatológica y la necesidad de una vigilancia y actuación paliativa multidisciplinaria.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Sanjurjo-Crespo, 2007</i></p>
	<p>El seguimiento multidisciplinario de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II permite reconocer la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, además, posibilita la detección oportuna de las complicaciones propias de la enfermedad así como de aquellas derivadas de la terapia de reemplazo enzimático.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Martin, 2008</i></p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Sanjurjo-Crespo, 2007</i></p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011</i></p>

**R**

Una vez establecido el diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II, se debe realizar una evaluación basal de los órganos y sistemas involucrados en la enfermedad y ofrecer manejo específico de las alteraciones detectadas. Es necesario también que, tanto los pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático como aquellos que no la requieren, tengan seguimiento clínico, valoración paraclínica periódica y manejo integral por parte de un equipo de salud multidisciplinario con experiencia en mucopolisacaridosis tipo II.

**C**  
**[E: Shekelle]**  
*Muenzer, 2009*  
**C**  
**[E: Shekelle]**  
*Martin, 2008*  
**C**  
**[E: Shekelle]**  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*  
**C**  
**[E: Shekelle]**  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

El impacto neurológico de la mucopolisacaridosis tipo II varía considerablemente. Los pacientes con fenotipo severo tienen afección profunda del sistema nervioso central que ocasiona daño progresivo de las capacidades cognitivas y retardo mental, retraso del neurodesarrollo y finalmente regresión neurológica. En el otro extremo, los pacientes con fenotipo atenuado, tienen poca afección neurológica pero aun así pueden experimentar deterioro somático progresivo.

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Muenzer, 2009*

**E**

Los problemas del comportamiento incluyen hiperactividad, obstinación y agresión. Se ha reportado que estas alteraciones inician en el segundo año de vida y continúan hasta los 8 o 9 años, cuando la neurodegeneración limita el comportamiento.

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Muenzer, 2009*

**E**

La hidrocefalia comunicante es un hallazgo común y puede contribuir al deterioro neurológico. Se ha reportado también compresión del cordón espinal ocasionado por adelgazamiento dural o por inestabilidad de la articulación atlantoaxial.

**III**  
**[E: Shekelle]**  
*Muenzer, 2009*

**E**

La pérdida auditiva es prácticamente universal y se caracteriza por ser tanto de conducción como neurosensorial. La otitis media crónica es común y contribuye a la sordera de conducción. Se han descrito hallazgos en la mucosa del oído medio que indican almacenamiento de glucosaminoglicanos en la mucosa del oído medio y la otoesclerosis contribuyen a la sordera de conducción. La etiología del componente neurosensorial no está bien establecida. La pérdida auditiva puede contribuir a los problemas de comportamiento y en la dificultad del aprendizaje

III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*  
III  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*  
III  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*

**E**

Los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II pueden presentar síntomas de compresión de nervios periféricos que se manifiestan por dolor, hormigueo, entumecimiento y diversos grados de disestesias.

III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**E**

Los métodos de evaluación morfológica y fisiológica permiten identificar diferentes grados de compromiso neurológico que no siempre se correlaciona con el estado clínico, pueden ser indispensables también para conocer las capacidades cognitivas y la progresión de daño al sistema nervioso. Estas pruebas deben tener presente la afectación auditiva, para evitar valoraciones subjetivas o modificadas por el daño en la audición.

III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**R**

Todos los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II deben contar con una evaluación neurológica específica y dirigida que determine la magnitud del daño neurológico y de la afección cognitiva.

C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**R**

Realizar evaluación basal clínica por neurología pediátrica y neurocirugía. La periodicidad de las valoraciones médicas y de los estudios abajo señalados deberá establecerse en forma individual con base a la evolución, presencia de complicaciones y respuesta al tratamiento en cada caso:

- Evaluación neuropsicológica (pruebas de coeficiente intelectual y psicométrico)
- Electroencefalograma
- Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio)
- Resonancia magnética nuclear de médula espinal (estudio del conducto medular)
- Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía)

**C****[E: Shekelle]***Muenzer, 2009***C****[E: Shekelle]***Martin, 2008***C****[E: Shekelle]***Sanjurjo-Crespo, 2007***C****[E: Shekelle]**

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

La afección musculo esquelética es prácticamente universal en la mucopolisacaridosis tipo II, se caracteriza por rigidez articular y disminución del arco de movimiento. Estos problemas limitan la movilidad y afectan la calidad de vida.

**III****[E: Shekelle]***Muenzer, 2009***E**

La principal anomalía musculo esquelética consiste en una artropatía destructiva. La aparición puede ser temprana y se caracteriza por displasia ósea poliostótica: macrocefalia, silla turca amplia en J acostada, compromiso de columna, alteración de la primera o segunda vértebras lumbares, giba lumbar, tórax ancho, costillas espatuladas, coxa valga, engrosamiento diafisario de huesos largos y osificación irregular de epífisis. Mención especial merece el síndrome del túnel carpiano, que puede constituir un signo diagnóstico guía en los fenotipos intermedios y leves.

**III****[E: Shekelle]***Martin, 2008***III****[E: Shekelle]***Wraith, 2008***III****[E: Shekelle]***Sanjurjo-Crespo, 2007***III****[E: Shekelle]**

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**R**

Realizar evaluación ortopédica basal y posteriormente en forma anual, para detectar disostosis múltiple realizar los siguientes estudios radiológicos de mapeo óseo:

- Radiografía de cráneo antero posterior y lateral, con foco en la silla turca
- Radiografía de columna toraco lumbar antero posterior y lateral
- Radiografía de cadera antero posterior
- Radiografía antero posterior de ambas manos
- Radiografía de tórax antero posterior y lateral

**C**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

La terapia física está diseñada para preservar y mejorar la función y ofrecer un acercamiento conservador al manejo de la afección articular en los pacientes con mucopolisacaridosis.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**E**

El papel de la terapia física no ha sido bien estudiado en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II, los ejercicios de rango de movimiento aparentemente ofrecen algún beneficio y deben iniciar en edades tempranas.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**R**

La rehabilitación debe realizarse en forma conjunta con la vigilancia ortopédica. La evaluación quinésica y fisioterapéutica, con medición de la amplitud de la movilidad articular, debe incluir:

- Motilidad fina de las manos
- Radio de apertura de articulaciones y motilidad de miembros
- Documentación (fotos, videos)
- Evaluación del rendimiento físico
- Evaluación de la funcionalidad (actividades de la vida diaria)

**C**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

La obstrucción de la vía aérea superior es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Los cambios en los tejidos blandos son los responsables de la mayoría de los problemas respiratorios. Las anomalías de oído, nariz y garganta, ocasionan inicialmente alteraciones respiratorias del tipo obstructivo por infiltración del tejido adenoideo que origina hipertrofia de amígdalas y adenoides.

III  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**E**

Los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II tienden a presentar infecciones óticas frecuentes, así como rinorrea crónica recurrente con descarga nasal copiosa sin infección evidente; la disfunción tubaria por obstrucción de la vía aérea superior es común también.

III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**R**

Se recomienda valoración inicial por otorrinolaringología y audiología. La periodicidad de las revisiones por ambos especialistas, así como los siguientes estudios diagnósticos complementarios, se individualizaran tomando en consideración el tipo de afección, la evolución y la respuesta al tratamiento:

- Otoscopia
- Nasofibrolaringoscopia
- Audiometría
- Timpanometría
- Impedanciometría
- Potenciales auditivos evocados o emisiones otoacusticas especialmente cuando no sea posible valorar la afección auditiva por otros métodos (audiometría o timpanometria)

C  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**E**

Debido a que la enfermedad es progresiva se puede desarrollar faringomalacia y traqueomalacia que pueden incrementar la obstrucción y el riesgo de apnea obstructiva durante el sueño, con necesidad de requerir traqueostomía para mantener la vía aérea permeable. Por otra parte, el depósito de glucosaminoglicanos en la mucosa traqueobronquial ocasiona edema y, eventualmente, puede extenderse a los bronquios segmentarios incrementando la resistencia de la vía aérea.

III  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*  
III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*  
III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*  
III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

Los factores que contribuyen a que los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II presenten enfermedad pulmonar restrictiva son:

- Cavidad torácica pequeña
- Malformaciones costales y vertebrales
- Endurecimiento costal
- Restricción ocasionada por el crecimiento de órganos abdominales

III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**R**

Con el objetivo de detectar oportunamente enfermedad pulmonar restrictiva u obstrucción de la vía aérea y desarrollo de apnea obstructiva del sueño, se recomienda valoración clínica neumológica basal. La periodicidad de las revisiones así como los siguientes estudios paraclínicos, se realizarán de acuerdo a las condiciones individuales del paciente:

- Radiografía de tórax
- Oximetría diurna-nocturna
- Polisomnografía
- Pruebas de función pulmonar
- Prueba de caminata de 6 minutos
- Prueba de subir escaleras de 3 minutos

C  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*  
C  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*  
C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*  
C  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

La enfermedad cardíaca está presente en la mayoría de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II y es la principal causa de muerte. Los signos y síntomas de enfermedad cardíaca se presentan desde los 5 años de edad. La enfermedad valvular, que ocasiona hipertrofia ventricular derecha e izquierda y falla cardíaca se reporta con frecuencia. En un estudio de 27 niños con mucopolisacaridosis cuya edad se encontraba entre los 2 y 11 años, se observó que sólo 5 tenían estudio ecocardiográfico normal o no mostraban alteraciones durante la autopsia, 19 presentaban cambios morfológicos en la válvula mitral, 5 en la válvula aórtica y 10 manifestaban síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca. En un estudio similar, las anormalidades de la válvula mitral se encontraron en 11 de 18 pacientes.

III

[E: Shekelle]

*Martin, 2008***R**

Realizar evaluación cardiológica basal, cada 6 meses los primeros dos y años y posteriormente anualmente. Dicha evaluación podrá incluir de acuerdo a las condiciones del paciente:

- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Ecocardiograma Doppler
- Estudio Holter

C

[E: Shekelle]

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

Las manifestaciones oculares en la mucopolisacaridosis tipo II se centran en disfunción de retina así como papiledema crónico, la opacidad corneal propia de otros tipos de enfermedades por depósito lisosomal no es común.

III

[E: Shekelle]

*Sanjurjo-Crespo, 2007***E**

En un estudio de 33 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II se observó papiledema en el 20% de los casos y atrofia óptica en el 11% .

III

[E: Shekelle]

*Muenzer, 2009***E**

Algunos pacientes pueden presentar engrosamiento del disco óptico, edema de la esclerótica, membranas epirretinianas, derrame o fuga de líquido en tejido uveal y compresión del nervio óptico.

III

[E: Shekelle]

*Martin, 2008*

**R**

La evaluación por el oftalmólogo debe realizarse al momento del diagnóstico y posteriormente cada año, podrá incluir, de acuerdo a las condiciones del paciente alguno de los siguientes estudios:

- Medición de la presión intraocular
- Electroretinografía

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo-Crespo, 2007*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**E**

Como consecuencia del almacenamiento de glucosaminoglicanos el hígado y el bazo suelen aumentar de tamaño. En un estudio de 96 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II variedad atenuada, la hepatomegalia se encontró en el 76% de los pacientes, la mayoría tenía bazo de tamaño normal. Otros estudios han reportado una prevalencia de 57% al 90% de hepato o esplenomegalia. La diarrea crónica se observa frecuentemente en pacientes con afección neurológica.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**R**

Realizar evaluación por gastroenterología al momento del diagnóstico y posteriormente en forma anual. Los estudios de imagen para medición de la organomegalia se realizaran con base a evolución de cada paciente.

**C**  
[E: Shekelle]  
*Martin, 2008*

**E**

Debido a la afección intelectual presente en la mayoría de los pacientes con las formas más severas de la enfermedad, es importante proporcionar un ambiente que estimule el aprendizaje; para los pacientes con formas atenuadas la sordera y las limitaciones físicas pueden impactar sobre su educación.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**R**

Llevar a cabo evaluaciones acerca de las necesidades educativas para asegurar una adecuada integración al medio.

**C**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**E**

Todos los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II presentan un riesgo anestésico mayor debido a los cambios anatómicos y morfológicos como cuello corto, dificultad o inmovilidad de la mandíbula, obstrucción de las vías respiratorias por los tejidos de la garganta y la tráquea. Si no se toman las precauciones apropiadas puede ocurrir la muerte durante un procedimiento quirúrgico.

**III**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**III**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

Los procedimientos anestésicos solo se deben realizar en centros con experiencia asistencial en pacientes con mucopolisacaridosis y por expertos en el manejo de la vía aérea difícil, se recomienda :

**R**

- Planear múltiples procedimientos durante un mismo procedimiento anestésico
- En el consentimiento anestésico deberá figurar la posibilidad de tener que realizar traqueotomía de urgencia en caso de complicaciones en el manejo de la vía aérea
- Efectuar reconocimiento anatómico mediante video-fibroscopia de la vía aérea superior (fibra óptica flexible) antes de la intubación
- Utilizar máscara anestésica en pacientes con dificultades de intubación
- Realizar extubación precoz para disminuir el riesgo de traqueotomía

C  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*  
C  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

La enzima iduronato 2 sulfatasa actúa en el primer paso de la degradación de los glucosaminoglucanos removiendo el grupo sulfato en la posición 2 del ácido urónico del heparán-sulfato y dermatán-sulfato, éstos se elevan con un patrón similar al mostrado en mucopolisacaridosis tipo I y VII. Keratán-sulfato, condroitina-sulfato y ácido hialurónico no sufren acumulación en la mucopolisacaridosis tipo II.

**E**

III  
[E: Shekelle]  
*Schwartz, 2007*

La determinación de glucosaminoglucanos urinarios descienden posterior a la aplicación de idursulfasa; 2 semanas después del inicio de la terapia de reemplazo enzimático se demuestra la disminución de glucosaminoglucanos urinarios, su reducción continúa hasta la normalización después de 6 meses de tratamiento.

**E**

Ia  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2006*  
III  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*

Se recomienda realizar determinación cuantitativa de glucosaminoglucanos urinarios al paciente que recibe terapia de reemplazo enzimático, solicitarlos 6 meses después de iniciado el tratamiento y posteriormente cada año (ver anexo 5.3, cuadro II).

**R**

A  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2006*  
C  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*



En caso de que no sea posible medir glucosaminoglucanos urinarios, la vigilancia y el seguimiento deberán realizarse a través de la evaluación multidisciplinaria ya descrita.

**Punto de Buena Práctica**

### 4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

#### 4.1.3.1 CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

**Evidencia / Recomendación**

**Nivel / Grado**



Un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, realizado en 16 pacientes evaluó la seguridad y eficacia de idursulfasa en el tratamiento de niños con mucopolisacaridosis tipo II. Se formaron 3 grupos con dosis semanales de 0.15, 0.5 y 1.5 mg/kg durante 24 semanas. Se encontró disminución de la excreción de glucosaminoglucanos urinarios, reducción en el volumen del hígado y bazo, mejoría en la prueba de marcha a los 6 minutos, aumento de la capacidad vital forzada y de la movilidad articular.

**1a**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2007*



En un estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego multicentrico realizado en 96 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II con edades comprendidas entre 5 y 31 años. Se proporcionó idursulfasa a dosis de 0.5 mg/kg a la semana o cada 2 semanas durante 1 año. Los resultados se evaluaron en función de la puntuación basal de la enfermedad que se calculó sumando las puntuaciones de prueba de caminata a los 6 minutos (TM6M) y el porcentaje de la capacidad vital forzada(CVF) predicha.

**1a**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2006*

**E**

El tratamiento semanal y bisemanal fueron superiores al placebo ( $p = 0.0049$  tratamiento semanal y  $p = 0.0416$  bisemanal) después de un año de tratamiento. En el grupo que recibió dosis semanal se observó mejoría en la prueba de caminata a los 6 minutos ( $p = 0.013$ ), incremento del porcentaje de la capacidad vital forzada ( $p = 0.065$ ) y aumento en la capacidad vital forzada absoluta ( $p = 0.001$ ), comparado con el grupo placebo a las 53 semanas. Los pacientes que recibieron idursulfasa mostraron una reducción de los GAGs urinarios, disminución de la organomegalia, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y mejoría de la movilidad articular. Los síntomas del SNC no mejoraron.

IIa  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2006*

**E**

Un estudio que comunicó los resultados del seguimiento de pacientes mayores de 5 años de edad con mucopolisacaridosis tipo II, después de 2 años con tratamiento con idursulfasa a dosis de 0.5mg/kg semanal señaló que:

- En las formas severas no se evita la progresión de la enfermedad y no existe beneficio con el tratamiento con idursulfasa, sobre todo en el aspecto cognitivo y daño neurológico
- Existe mejoría en la prueba de caminata a los 6 minutos y en la capacidad pulmonar, disminución de las visceromegalias y de la excreción de glucosaminoglucanos urinarios

III  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**E**

Un estudio descriptivo de 11 pacientes con mucopolisacaridosis tipo II que recibieron idursulfasa a dosis de 0.5mg/kg/semanal demostró que hubo reducción en la eliminación de glucosaminoglucanos urinarios y disminución del volumen hepático y esplénico. La presencia de alteraciones neurológicas en esta cohorte limitó la evaluación de la prueba de caminata a los 6 minutos y del porcentaje de la capacidad vital forzada predicha, particularmente en pacientes menores de 5 años.

III  
[E: Shekelle]  
*Glamuzina, 2011*

**E**

La respuesta a la terapia de reemplazo enzimático depende de la severidad de la enfermedad, los primeros signos de eficacia son incremento de la energía, de sus habilidades y de las actividades de la vida diaria. La experiencia en el tratamiento con idursulfasa en niños menores de 5 años es limitada, ya que tienen dificultades para la prueba de función pulmonar y para una prueba de caminata de los 6 minutos.

III  
[E: Shekelle]

*Wraith, 2008*

**E**

Aunque la terapia de reemplazo enzimático no ha sido evaluada en niños menores de 5 años, se ha utilizado en casos aislados sin que se haya observado que el perfil de seguridad y eficacia sea diferente al observado en otras edades.

III  
[E: Shekelle]

*Giugliani, 2010*

**E**

Un estudio de revisión señala que el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático no ha sido estudiado en niños menores de 5 años. Sin embargo muchos pacientes menores de 5 años reciben tratamiento actualmente y no existe razón comprobada para pensar que el tratamiento sea menos efectivo para las manifestaciones viscerales en este grupo de edad.

III  
[E: Shekelle]

*Burrow, 2008*

**E**

El grupo de trabajo de enfermedades poco frecuentes de Argentina señala que cada vez existe más evidencia que la terapia de reemplazo enzimático en menores de 5 años es segura y aconseja administrarla en forma precoz. En los mayores de 5 años el tratamiento se debe ofrecer a todos los pacientes con fenotipo leve. Respecto a las formas graves, quedará a criterio del médico tratante en consenso con el comité de ética de la institución y de la familia, decidir si es adecuado iniciar la terapia de reemplazo enzimático cuando el paciente ya presenta deterioro cognitivo y significativo.

III  
[E: Shekelle]

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**E**

La idursulfasa no atraviesa la barrera hematoencefálica y por lo tanto no se puede esperar que mejore ningún tipo de daño o disfunción neurológica en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II severa. En la mayoría de los pacientes es posible que exista un beneficio inicial, en términos de mejoría de la función respiratoria secundaria a cambios de la vía aérea y reducción del tamaño del hígado y bazo.

III  
[E: Shekelle]

*Wraith, 2008*

**E**

De acuerdo al registro del seguimiento de pacientes con mucopolisacaridosis tipo II se ha observado que la terapia de reemplazo enzimático tiene una gran limitación por el hecho de que no atraviesa la barrera hematoencefalica y por lo tanto no modifica la progresión de la afectación neurológica.

**III****[E: Shekelle]***Del Toro-Riera, 2007***E**

En el paciente con enfermedad severa, la progresión de la afección neurológica resulta en una disminución general en la actividad y función. El paciente puede tener mayor discapacidad gradualmente impidiendo la posibilidad de comunicarse, deglutir y controlar esfínteres. Históricamente la causa de muerte en estos pacientes es la neumonía y el daño neurológico severo, la incapacidad para comer es un factor para el estado caquético.

**III****[E: Shekelle]***Muenzer, 2009***E**

El tratamiento pre sintomático (pacientes con diagnóstico confirmado de mucopolisacaridosis tipo II pero asintomáticos) no se ha evaluado a través de ensayos clínicos controlados. En los casos en que el médico considere iniciar tratamiento en estos pacientes debe ser presentado a los familiares como un procedimiento experimental.

**III****[E: Shekelle]***Giugliani, 2010*

**R**

Se recomienda administrar terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa cuando se cumplan los criterios 1 y 2 :

- 1) Diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II
- 2) Pacientes de cualquier edad, que no tengan daño neurológico o cognoscitivo severo y que presenten al menos una de las siguientes manifestaciones clínicas:

- Enfermedad respiratoria: obstrucción de la vía aérea y enfermedad restrictiva
- Desordenes osteoarticulares que dañen o dificulten la locomoción ocasionando que el paciente dependa de otras personas para llevar a cabo las actividades de la vida diaria
- Apnea del sueño con frecuencia de más de un evento por hora en pacientes menores de 18 años o más de 5 eventos por hora en adultos
- Saturación de oxígeno nocturna < 92% en niños y < 85% en adultos

**A**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2007*

**A**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2006*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Muenzer, 2009*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Glamuzina, 2011*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Burrow, 2008*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**C**  
[E: Shekelle]  
*Del Toro-Riera, 2007*

**R**

Antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático, se debe mencionar a los familiares o tutores legalmente responsables del paciente, que existe la posibilidad de discontinuarla en cualquier momento, lo cual se decidirá con base a la respuesta al tratamiento y a la presencia de complicaciones.

**C**  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

**R**

La dosis recomendada de idursulfasa es de 0.5 mg/kg/ cada semana. Se puede ajustar sin que exista una variación mayor al 10% de la dosis total mensual calculada.

**C**  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

**R**

La terapia de reemplazo enzimático se debe administrar con bomba de infusión. Se requiere diluir la dosis de idursulfasa en 100 ml de solución salina al 0.9% y administrarla en una infusión que dure de 3-4 horas. Se debe iniciar la administración a una velocidad de 8 ml por hora, con incrementos de 8 ml cada 15 minutos hasta alcanzar 80 ml a 100 ml por hora como máximo. Durante la administración monitorizar los signos vitales. Si el paciente requiere dieta durante la administración del medicamento se le puede ofrecer.

**C****[E: Shekelle]**

*Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades Poco Frecuentes, 2011*

**C****[E: Shekelle]**

*Wraith, 2008*

**C****[E: Shekelle]**

*Giugliani, 2010*

**E**

Las reacciones adversas se presentan durante la infusión del medicamento y 12 hrs después, las manifestaciones clásicas durante la infusión son fiebre, urticaria y escalofríos.

**III****[E: Shekelle]**

*Wraith, 2008*

**R**

En caso de presentar reacciones adversas se debe suspender la infusión y tratar el tipo específico de reacción adversa de la siguiente forma:

- Si la reacción no es grave y desaparece al suspender la infusión se puede reiniciar el medicamento 30 minutos después de haberlo suspendido.
- Si la reacción es grave se proporciona tratamiento para ella, se suspende la administración de ese día y en subsecuentes infusiones se puede administrar pre medicación con paracetamol y antihistamínicos 1 hora antes de la infusión.
- Si las reacciones persisten a pesar de la pre medicación referida se debe indicar paracetamol y prednisolona (1 mg por kg, 12 horas y 1 hora antes de la infusión).

**C****[E: Shekelle]**

*Wraith, 2008*

**C****[E: Shekelle]**

*Giugliani, 2010*

**C****[E: Shekelle]**

*Muenzer, 2009*

#### 4.1.3.2 CRITERIOS PARA LA SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>Se consideran criterios para discontinuar la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo o lactancia</li> <li>• Pacientes que han progresado a enfermedad terminal o experimentado deterioro significativo de los parámetros clínicos evaluados al menos 6 meses, pero idealmente un año después de la terapia de reemplazo enzimático</li> <li>• Pacientes que no exhiben ningún beneficio clínico medible basándose en parámetros evaluados cada 6 meses o idealmente cada año</li> </ul>
<p><b>E</b></p>	<p>El comité de expertos de la Sociedad de Mucopolisacaridosis de Reino Unido señala que la terapia de reemplazo enzimático se puede discontinuar en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo o lactancia</li> <li>• Paciente con daño severo o con enfermedad tan avanzada que no se obtiene ningún beneficio con la terapia de reemplazo enzimático</li> <li>• Presencia de otra enfermedad cuyo pronóstico influya en la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático</li> </ul>

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

IV  
[E: Shekelle]  
*Vellodi, 2007*

El grupo de trabajo de enfermedades poco frecuentes de Argentina propone suspender la terapia de reemplazo enzimático de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II en los siguientes casos:



- Forma graves o suficientemente avanzadas en donde la terapia de reemplazo enzimático no muestra beneficios significativos
- En pacientes con reacciones graves relacionadas con la infusión de la terapia de reemplazo enzimático y que no se pueden prevenir con la pre medicación adecuada
- En caso de que aparezca comorbilidad con riesgo de vida, la continuación o suspensión del tratamiento se evaluara según el caso
- La evaluación anual clínica y de la funcionalidad determinara si el tratamiento debe continuar o no.

III  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de  
Pediatria. Grupo de Trabajo  
de Enfermedades Poco  
Frecuentes, 2011*



En pacientes que tienen un importante deterioro neurológico y que han estado en tratamiento durante 18 meses, se considera discontinuar la terapia de reemplazo enzimático en forma conjunta con información a los familiares.

III  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

Se recomienda suspender la terapia de reemplazo enzimático en cualquiera de los siguientes casos:



- Mujeres embarazadas o en lactancia
- Pacientes con daño neurológico o cognoscitivo severo
- Pacientes que han progresado a enfermedad terminal o que experimentan deterioro significativo de los parámetros clínicos evaluados después de 12 meses de terapia de reemplazo enzimático
- Presencia de otra enfermedad cuyo pronóstico influya en la respuesta a la terapia de reemplazo enzimático
- Pacientes con reacciones graves relacionadas con la infusión y que no se pueden prevenir con la pre medicación adecuada

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

D  
[E: Shekelle]  
*Vellodi, 2007*

C  
[E: Shekelle]  
*Sociedad Argentina de  
Pediatria. Grupo de Trabajo  
de Enfermedades Poco  
Frecuentes, 2011*

C  
[E: Shekelle]  
*Wraith, 2008*

## 4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA

### 4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS

#### 4.2.1.1 REFERENCIA TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

#### 4.2.1.2 CONTRARREFERENCIA A SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

### Evidencia / Recomendación

### Nivel / Grado

Referir a tercer nivel de atención en los siguientes casos:

1. Pacientes con sospecha clínica de mucopolisacaridosis tipo II. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no terapia de reemplazo enzimático y se especificará la dosis de la enzima en caso de que la amerite.
2. Pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel (con o sin terapia de reemplazo enzimático) y que ameriten revaloración de acuerdo a lo que establezca cada sub especialista involucrado en el seguimiento integral.
3. Pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que se encuentren en vigilancia en el segundo nivel, que en su evaluación inicial no requirieron terapia de reemplazo enzimático pero que durante la vigilancia presenten criterios para recibirla. En tercer nivel se definirá la necesidad de iniciar o no la terapia de reemplazo enzimático así como la dosis de la enzima.
4. Pacientes que reciben terapia de reemplazo enzimático en segundo nivel y que presenten reacciones adversas durante la infusión de la enzima.



**Punto de Buena Práctica**

## Contrarreferencia al segundo nivel de atención:



1. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II con o sin terapia de reemplazo enzimático, se contrarreferirán al segundo nivel de atención para llevar a cabo la vigilancia.
2. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de certeza de mucopolisacaridosis tipo II que ameritaron terapia de reemplazo enzimático se contrarreferirán al segundo nivel de atención para recibir la infusión de la enzima.

**Punto de Buena Práctica**

## 5. ANEXOS

### 5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

#### PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

#### Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.  
Publicados durante los últimos 10 años.  
Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

#### Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

#### Estrategia de búsqueda

##### Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema: Diagnóstico y Tratamiento de mucopolisacaridosis tipo II en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Mucopolysaccharidosis II. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): complications, diagnosis, drug therapy, genetics, y therapy. Esta etapa de la estrategia de búsqueda proporcionó 100 resultados, en los cuales no se encontraron guías de práctica clínica.

#### Protocolo de búsqueda de GPC.

##### Resultado Obtenido

```
("Mucopolysaccharidosis II/complications"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis II/diagnosis"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis II/drug therapy"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis II/genetics"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis II/therapy"[Mesh]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND "2001/09/24"[PDat] : "2011/09/21"[PDat])
```

### Algoritmo de búsqueda

1. Mucopolysaccharidosis II [Mesh]
2. Complications [Subheading]
3. Diagnosis [Subheading]
4. Drug Therapy [Subheading]
5. Genetics [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR # 6
8. #1 And #7
9. 2001[PDAT]: 2011[PDAT]
10. Humans [MeSH]
11. #9 OR # 10
12. # 8 And # 11
13. English [lang]
14. Spanish [lang]
15. #13 OR # 14
16. #12 And # 15
17. Practice Guideline [ptyp]
18. Meta-Analysis[ptyp]
19. Randomized Controlled Trial[ptyp]
20. Review[ptyp]
21. #17 OR # 18 OR # 19 OR # 20
22. Infant [MeSH Terms]
23. Child [MeSH Terms]
24. Adolescent"[MeSH Terms]
25. # 22 OR # 23 OR # 24
26. # 1 And (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR # 6) And (#9 OR # 10) And (#13 OR # 14) And (#17 OR # 18 OR # 19 OR # 20) And (# 22 OR # 23 OR # 24)

### Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al no haber encontrado ninguna se procedió a buscarlas en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 17 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en ninguno de ellos se obtuvieron guías.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	0	0
2	Trip Database	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Moh Guidelines	0	0
5	AHRQ	0	0
6	SIGN	0	0
7	NZ GG	0	0
8	NHS	0	0
9	Fisterra	0	0
10	Medscape. Primary Care Practice Guidelines	0	0
11	ICSI	0	0
12	Royal College of Physicians	0	0
13	Alberta Medical Association Guidelines	0	0
14	Excelencia clínica	0	0
15	American College of Physicians. ACP. Clinical Practice Guidelines	0	0
16	Gobierno de Chile. Ministerio de Salud	0	0
17	GIN. Guidelines International Network	0	0
<b>Totales</b>		<b>0</b>	<b>0</b>

### Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. No se obtuvieron revisiones sistemáticas para la elaboración de la guía.

## 5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

### Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

#### LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

### 5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**CUADRO I. ESPECTRO CLÍNICO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II**

FENOTIPO	GRAVE	ATENUADO
Comienzo de síntomas	Entre los 2 y los 3 años	Entre los 3 y los 4 años
Supervivencia	10–20 años	30 años o más
Dismorfias	+++	++
Disostosis múltiple	+++	++
Rigidez articular	+++	++
Hepatoesplenomegalia	++	++
Retraso mental	+++	+0 -
Sordera	++	++
Opacidad corneal*	Ausente	Ausente

\* Signo importante en el diagnóstico diferencial de mucopolisacaridosis I, donde siempre está presente.

+++ Máxima afección.

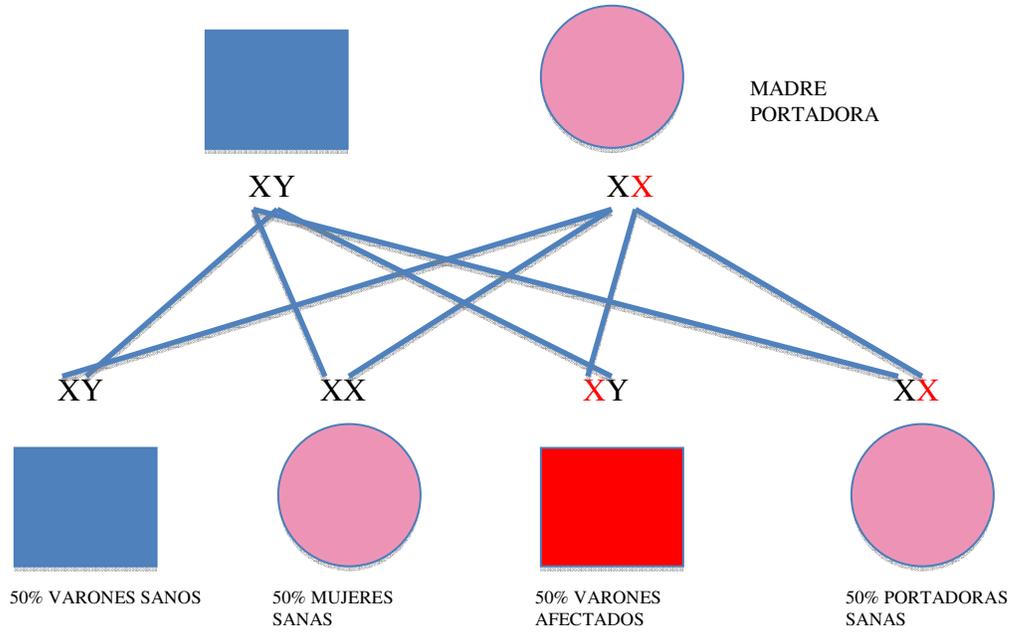
Datos obtenidos de: Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco Frecuentes. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. Arch Argent Pediatr 2011; 109(2):175-181.

**CUADRO II. TIPOS DE GLUCOSAMINOGLUCANOS EN MUCOPOLISACARIDOSIS**

Tipo de mucopolisacaridosis	Excreción de glucosaminoglucanos urinarios
I	Heparán y Dermatán sulfato
II	Heparán y Dermatán sulfato
III	Heparán sulfato
IV	Queratán sulfato (condroitin-6- sulfato en MPS IV A)
VI	Dermatán sulfato
VII	Dermatán, Heparán sulfato, coindritin 4-,6-sulfato
IX	Ac. Hialurónico

Datos obtenidos de: Schwartz I, Ribeiro M, Mota J, Betania M, Toralles P, Correia P, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Pædiatrica 2007; 96: 63–70.

Figura 1. Herencia Ligada Al X En La Mucopolisacaridosis Tipo II



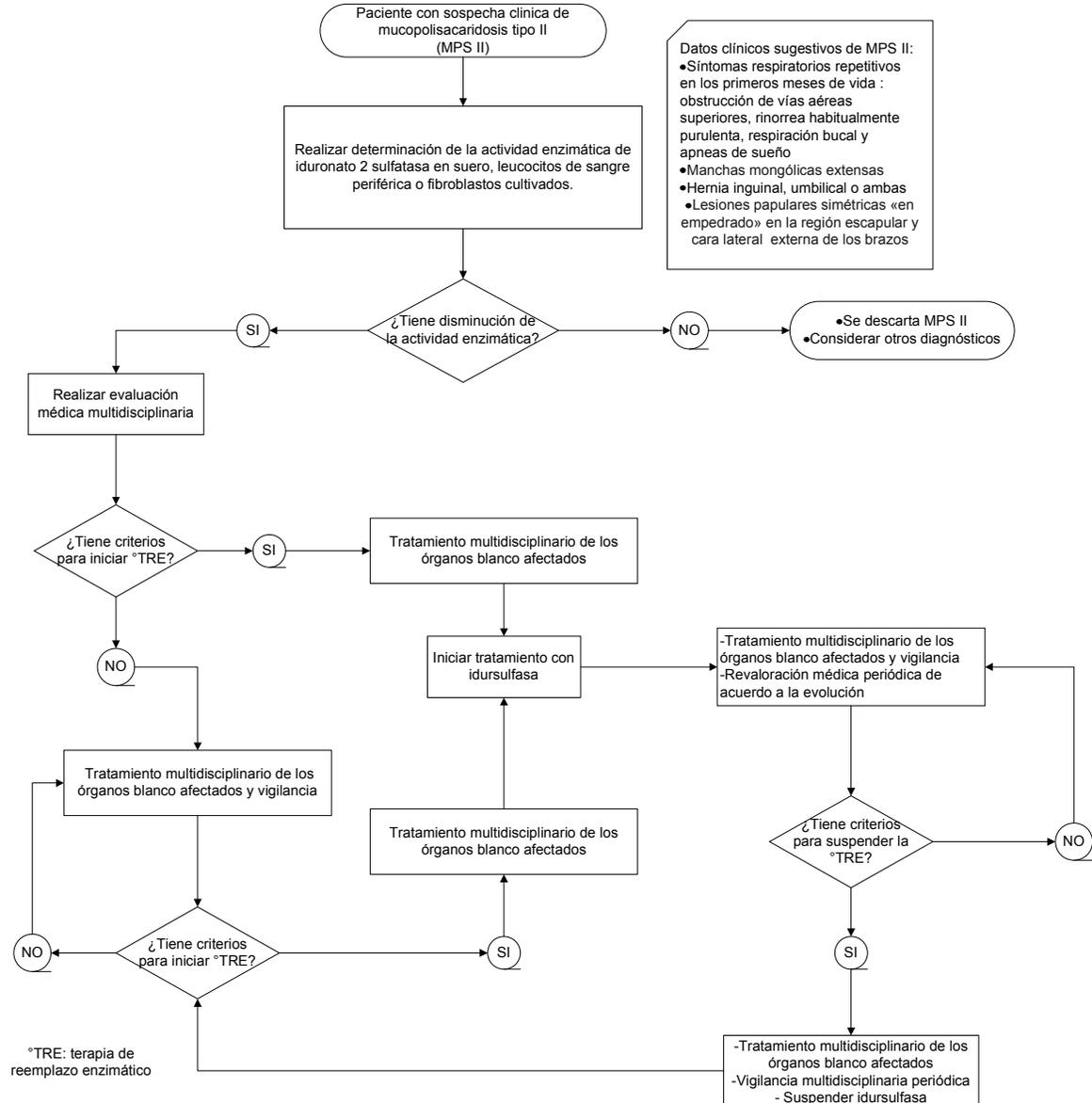
## 5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5550	Idursulfasa	0.5 mg/kg cada semana	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula contiene: idursulfasa 6mg Envase con frasco ampula con 3ml (6mg/3ml)	De acuerdo a la evolución de la enfermedad	Se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad , angioedema, mareos, hipertensión, cefalea, fiebre, reacciones cutáneas, rash, urticaria, eritema, prurito, artralgias.	No hay estudios de compatibilidad, no mezclar con otros fármacos (salvo con ClNa 0,9 % para la dilución).	Hipersensibilidad
2482	Prednisolona	1 mg por kg	SOLUCION ORAL Cada 100 ml contienen: Fosfato sódico de prednisolona equivalente a 100 mg de prednisolona. Envase con frasco de 100 ml y vaso graduado de 20 ml.	12 horas y 1 hora antes de la infusión de idursulfasa	Hirsutismo, facies lunar, estrías cutáneas, acné, hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, mayor susceptibilidad a las infecciones, úlcera péptica, trastornos de la conducta, osteoporosis, obesidad, supresión adrenal.	La rifampicina, barbitúricos y fenitoina, acortan la vida media de eliminación. Los anticonceptivos orales pueden prolongar su vida media	Hipersensibilidad al fármaco o a la prednisona, procesos infecciosos sistémicos

## 5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO

### 1. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II



## 6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Burrow A, Leslie N. Review of the use of idursulfase in the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Biologics: Targets & Therapy* 2008; 2(2):311-320.
2. Del Toro-Riera. Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (Hunter Outcome Survey). *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 1): S13-7.
3. Glamuzina E, Fettes E, Bainbridge K, Crook V, Finnegan N, Abulhoul L, Vellodi A. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome) with idursulfase: the relevance of clinical trial end points. *J Inher Metab Dis* 2011; 34:749-754.
4. Giugliani R, Federhen A, Muñoz MV, Vieira T, Z, Artigalás O, Lapagesse PL. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology* 2010; 33, (4): 589-604.
5. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, Muenzer M. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics* 2008; 121:377.
6. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 2006;8(8):465-473.
7. Muenzer J, Gucsavas-Calikoglu M, Shawn E, McCandless S, Schuetz T, Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Molecular Genetics and Metabolism* 2007;90: 329-337.
8. Muenzer J, Beck M, Eng C, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH. Multidisciplinary Management of Hunter Syndrome. *Pediatrics* 2009;124: 1228.
9. Ochiai T, Ito K, Okada T, Chin M, Shichino M, Muguishima H. Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 1173-1178.
10. Pérez-Pastor G, Larrea M, Lloret A, Febrer I, Fortea J. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Hunter. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95(2):129-32.
11. Sanjurjo-Crespo P. Mucopolisacaridosis de tipo II: aspectos clínicos. *Rev Neurol* 2007; 44 (Supl 1): S3-S6.
12. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *Source Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2007 Nov 06 [updated 2011 Feb 22].
13. Schwartz I, Ribeiro M, Mota J, Betania M, Toralles P, Correia P, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Pædiatrica* 2007; 96: 63-70.
14. Sociedad Argentina de Pediatría. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco Frecuentes. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109(2):175-181.
15. Vellodi A, Wraith JE, Cleary MA, Ramaswami U, Lavery C, Jessop E. Department of Health UK. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type II. [En línea]. 2007 [citado 2011 agosto]. Disponible en: <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/NSCAG/index.htm>
16. Wraith J, Scarpa M, Beck M, Bodamer O, Meirleir L, Guffon N, et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 2008; 167:267-277.

## 7. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

### Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dr. Jaime Zaldivar Cervera	Director UMAE Hospital General CMN La Raza
Dr. Arturo Navarrete Escobar	Director UMAE HE No 14, Veracruz, Veracruz
Lic. Humberto Rice García	Titular Delegación Sinaloa
Dr. Cecilio W. Oest Davila	Jefe de Prestaciones Médicas Delegación Sinaloa
Srita. Martha Alicia Carmona Caudillo	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

### Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador