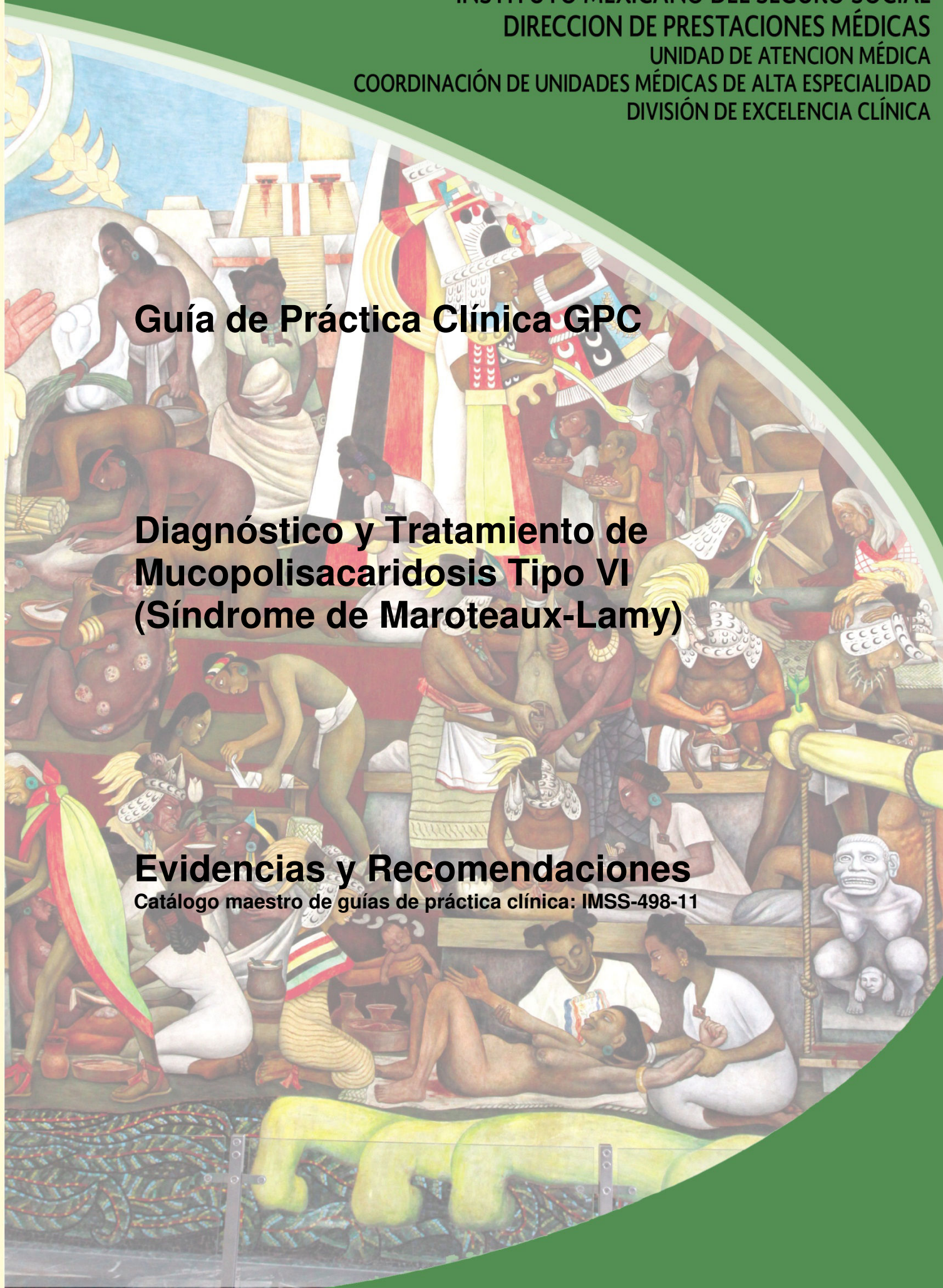


## Guía de Práctica Clínica GPC

### Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

### Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-498-11





**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. JAVIER DAVILA TORRES**

COORDINADOR 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 VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2010.

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



CIE-10: E76 Trastorno del metabolismo de los glucosaminoglucanos  
 E76.2 Otras mucopolisacaridosis  
 GPC: Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo VI  
 (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

**AUTORES Y COLABORADORES**

**Coordinadores:**

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área Innovación de procesos Clínicos/ CUMAE División de Excelencia Clínica, México D.F.
---------------------------------------	-----------	--------------------------------------	---

**Autores :**

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Pediatra Reumatóloga	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna Pediátrica/ UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco	
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. 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. María Eugenia Vega Ramírez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de medicina Interna Pediátrica/ UMAE HG CMN La Raza, D.F.	

**Validación interna:**

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
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
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA .....	9
3.5 DEFINICIÓN.....	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	11
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	12
4.1.1 DIAGNÓSTICO.....	12
4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO .....	12
4.1.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA Y ASESORÍA GENÉTICA.....	14
4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO.....	17
4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	23
4.1.3.1 CRITERIOS PARA INICIAR LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO .....	23
4.1.3.2 CRITERIOS PARA SUSPENDER LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO .....	28
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA.....	29
4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS .....	29
4.2.1.1 CRITERIOS DE REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL .....	29
4.2.1.2. CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA A SEGUNDO NIVEL .....	30
5. ANEXOS.....	31
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	31
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN .....	34
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	35
5.4 MEDICAMENTOS .....	37
5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	39
6. BIBLIOGRAFÍA .....	40
7. AGRADECIMIENTOS.....	42
8. COMITÉ ACADÉMICO.....	43

## 1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: IMSS-498-11	
<b>Profesionales de la salud.</b>	Pediatra Reumatólogo, Médico Genetista, Médico Pediatra
<b>Clasificación de la enfermedad.</b>	E.76 Trastorno del metabolismo de los glucosaminoglicanos
<b>Categoría de GPC.</b>	Primero, segundo y tercer nivel
<b>Usuarios potenciales.</b>	Médico General, Médico Familiar, Pediatra, Genetista, Ortopedista, Oftalmólogo, Neurólogo Pediatra, Neurocirujanos, Gastroenterólogo Pediatra, Otorrinolaringólogo, Audiólogo
<b>Tipo de organización desarrolladora.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, División de Excelencia Clínica, México D.F. UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco/UMAE HE Veracruz, Veracruz/ Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, Los Mochis, Sinaloa
<b>Población blanco.</b>	Niños y adultos
<b>Fuente de financiamiento / patrocinador.</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad, División de Excelencia Clínica, México D.F. UMAE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco/UMAE HE Veracruz, Veracruz/ Hospital de Gineco-Pediatría No. 2, Los Mochis, 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 Estudios de laboratorio: determinación enzimática de arilsulfatasa B en leucocitos o cultivo de fibroblastos; determinación cuantitativa de glucosaminoglicanos en orina; análisis de la mutación del gen de la arilsulfatasa B Terapia de reemplazo enzimático: galsulfasa
<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. <especificar cuáles se utilizaron, de las siguientes: 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: <número total de fuentes revisadas> Guías seleccionadas: 0 Revisión sistemáticas: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 3 Estudios observacionales: 1 Revisión clínicas: 8 Comité de expertos: 2 Reporte de casos: 2
<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: <institución que validó por pares> Revisión institucional: <Institución que realizó la revisión> 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-498-11</b>
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación: 29/03/2012. 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 1<sup>a</sup>, Col. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son los datos clínicos de la Mucopolisacaridosis tipo VI (MPS VI)?
2. ¿Qué exámenes de laboratorio se requieren para establecer el diagnóstico de certeza de la MPS VI?
3. ¿En qué consiste la evaluación clínica basal del paciente con diagnóstico de MPS VI?
4. ¿Cuáles son las indicaciones para iniciar terapia de reemplazo enzimático (TRE) en pacientes con diagnóstico de MPS VI?
5. ¿Cuál es la dosis establecida y la forma de administración de la TRE en pacientes con MPS VI?
6. ¿Cómo se debe realizar el seguimiento clínico del paciente con MPS VI?
7. ¿En qué casos se debe suspender la TRE en el paciente con MPS VI?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 ANTECEDENTES

La mucopolisacaridosis tipo VI fue descrita por primera ocasión en 1963 por los Drs. Pierre Maroteaux y Maurice Lamy. Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por la deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa B o N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa. Esta deficiencia ocasiona la acumulación a nivel celular de dermatán sulfato en diferentes tejidos (el Dib, 2009) (Valayannopoulos, 2010).

Los estudios epidemiológicos en la mucopolisacaridosis tipo VI son limitados (Valayannopoulos, 2010). se estima una incidencia de 1 en 248 000 a 1 en 300 000 nacidos vivos (el Dib, 2009). La frecuencia relativa en comparación con otras mucopolisacaridoses se ha reportado en donde ha sido posible, los rangos van del 2-4% de todas las mucopolisacaridoses en Escandinavia hasta el 18.5% en Brasil. No se ha descrito ningún grupo étnico específico asociado a un riesgo incrementado de mucopolisacaridosis tipo VI (Valayannopoulos, 2010).

Las manifestaciones clínicas incluyen características faciales distintivas, estatura baja, contracturas articulares y afección cardiopulmonar. Los pacientes tienen reducción en la tolerancia al ejercicio y limitación del rango de movilidad de las articulaciones (el Dib, 2009).

La gravedad depende de la cantidad de glucosaminoglucanos acumulados en relación con el grado de deficiencia enzimática, que a su vez está en relación con el genotipo del paciente (Ruiz, 2007).

#### 3.2 JUSTIFICACIÓN

Por ser una enfermedad de baja prevalencia es frecuente que la comunidad médica no esté familiarizada con las manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo VI, por lo que el diagnóstico se vuelve un reto para el clínico.

El retraso en el diagnóstico de éstos pacientes origina un deterioro multiorgánico progresivo, que puede llevar al paciente a la postración y falla severa de órganos incluso en la primera década de la vida. Para su manejo, se requiere de un equipo de salud multidisciplinario, con conocimiento y experiencia en la patología.

En el pasado, el tratamiento de dicha enfermedad, estaba limitado al manejo de las complicaciones y a proporcionar en su caso al paciente, cuidados paliativos. Debido a las múltiples afecciones y sus



complicaciones, los pacientes requerían de atención médica continua y eran hospitalizados de manera frecuente, para su tratamiento.

A partir del 2005 se introdujo la terapia de reemplazo enzimático y se requiere de un diagnóstico y tratamiento oportunos para limitar, en la medida de lo posible, la progresión del daño principalmente aquél de tipo irreversible. Para el uso de la terapia de reemplazo enzimático se deben tener en cuenta consideraciones estrictas acerca de los criterios precisos para iniciarla, sus limitaciones y contraindicaciones, así como el momento de suspenderla.

Por todo lo anterior, se hace imprescindible contar con una guía clínica para el diagnóstico, terapia específica, manejo integral, y seguimiento de los pacientes con MPS tipo VI.

### 3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)**, 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, segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Fundamentar los datos clínicos de la MPS VI, para un diagnóstico adecuado.
2. Especificar los exámenes de laboratorio para el diagnóstico de certeza de la MPS VI.
3. Conocer los elementos que constituyen la evaluación inicial de un paciente con MPS VI, para la aplicación clínica de los mismos.
4. Identificar las indicaciones para el inicio de la TRE en el paciente con MPS VI, para la aplicación de las mismas en su práctica asistencial.
5. Reconocer la dosis y forma de administración de la TRE en pacientes con MPS VI.
6. Establecer la manera de realizar el seguimiento de un paciente con MPS VI, para su tratamiento integral.
7. Sustentar los criterios para la suspensión de la TRE en pacientes con MPS VI.

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.

### **3.5 DEFINICIÓN**

Es una enfermedad metabólica por almacenamiento lisosomal de los glucoaminoglucanos ocasionada por la deficiencia de la enzima arilsulfatasa B, heredada por un patrón recesivo y con afección multisistémica.

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES


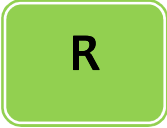

Las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

La evidencia y recomendación 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:

<b>Evidencia / Recomendación</b>	<b>Nivel / Grado</b>
<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:

	<b>EVIDENCIA</b>
	<b>RECOMENDACIÓN</b>
	<b>PUNTO DE BUENA PRÁCTICA</b>

## 4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

### 4.1.1 DIAGNÓSTICO

#### 4.1.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>La mucopolisacaridosis (MPS) tipo VI se caracteriza por la deficiencia de la enzima arilsulfata B, una de las cinco enzimas que se requieren para la degradación del dermatán sulfato, el cual es un componente importante del tejido conectivo. Como tal, tiene un papel estructural en el organismo, especialmente en la piel, tendones, vasos sanguíneos, vías aéreas y válvulas cardiacas. La acumulación progresiva del dermatán sulfato en los lisosomas puede originar daño celular y tisular irreversible así como disfunción de órganos y sistemas.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Cardoso-Santos, 2008</i> III [E: Shekelle] <i>Giugliani, 2007</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Los pacientes con MPS tipo VI generalmente no manifiestan datos clínicos al nacimiento, pero ocasionalmente pueden presentar dolicocefalia, frente amplia y anomalías espinales (giba dorsolumbar).</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Alves, 2010</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>La edad de presentación y la velocidad de progresión de la MPS tipo VI es variable, pero típicamente, los padres llevan a los pacientes entre los 6 y 24 meses de edad para atención médica por desaceleración de la velocidad de crecimiento, macrocefalia, macroglosia, fascies infiltrada, hernia umbilical, hernia inguinal y hepatoesplenomegalia.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Sanjurjo, 2005</i> III [E: Shekelle] <i>Wang, 2011</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Se han identificado 2 formas de progresión de la enfermedad. En la forma rápidamente progresiva se presentan una gran variedad de síntomas y se afectan de manera simultánea diversos órganos y sistemas, en cambio, en la forma de progresión lenta, los síntomas clínicamente significativos pueden ocurrir por afección de pocos órganos.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Valayannopoulos, 2010</i></p>

E

En la forma de progresión rápida las manifestaciones clínicas son muy notorias desde el primer año de edad, esta variedad de presentación se caracteriza por desaceleración progresiva de la velocidad de crecimiento, deformidades esqueléticas y articulares, infiltración facial, obstrucción de la vía aérea superior, otitis recurrente, deformidad articular, enfermedad cardiopulmonar, ceguera y compresión de la medula espinal, todo esto origina discapacidad acelerada con deterioro funcional y físico significativos, la expectativa de vida es hasta la segunda década. La forma de progresión lenta se caracteriza por inicio más tardío de los síntomas (debido a menor acumulación de dermatán sulfato), usualmente hacia los 10 años o en la juventud temprana, la expectativa de vida en este grupo de pacientes es hasta los 40 o 50 años de edad.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

E

La mayoría de los pacientes con MPS VI presentan retardo en el crecimiento el cual se manifiesta habitualmente a partir del primer año de edad, posteriormente, ocurre detención completa entre los 6 y 8 años de edad.

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

R

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

- Síntomas respiratorios repetitivos en los primeros meses de vida : obstrucción de vías aéreas superiores, rinorrea habitualmente purulenta, respiración oral y apnea de sueño
- Talla y peso bajos a partir del primer año de edad
- Hernia inguinal, umbilical o ambas
- Dolicocefalia, frente amplia, anormalidades espinales (giba dorso lumbar)

C  
[E: Shekelle]  
*Cardoso-Santos, 2008*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*  
C  
[E: Shekelle]  
*Alves, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo, 2005*  
C  
[E: Shekelle]  
*Wang, 2011*  
C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

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

**R**

1. Somatometría perinatal: peso, talla, perímetro cefálico
2. Antecedentes de la enfermedad actual
  - Patología crónica de vías aéreas superiores e inferiores: rinorrea, otitis, respiración oral, apneas, neumonía.
3. Examen físico:
  - Antropometría
  - Facies infiltrada: puente nasal deprimido, narinas antevertidas, labios gruesos, macroglosia, hipertrofia gingival, retraso en la erupción dentaria, alteración del esmalte, hipertrofia amigdalina
  - Opacidad corneal
  - Hepatoesplenomegalia
  - Alteraciones osteoarticulares: rigidez articular, contracturas articulares, alteración de la columna (giba lumbar)
  - Alteraciones auditivas
  - Alteraciones cardíacas: valvulopatía mitral o aórtica.

C  
[E: Shekelle]  
*Cardoso-Santos, 2008*

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

C  
[E: Shekelle]  
*Alves, 2010*

C  
[E: Shekelle]  
*Sanjurjo, 2005*

C  
[E: Shekelle]  
*Wang, 2011*

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

#### 4.1.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA Y ASESORÍA GENÉTICA

##### Evidencia / Recomendación

##### Nivel / Grado

**E**

El diagnóstico de MPS tipo VI generalmente se acepta cuando:

- Se detecta actividad de la enzima arilsulfatasa B menor al 10% del límite inferior normal
- El estudio se realiza en cultivo de fibroblastos o aislamiento de leucocitos en un laboratorio acreditado
- Existen hallazgos clínicos característicos de la enfermedad

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*



**E**

En pacientes con sospecha clínica de MPS tipo VI se debe confirmar el diagnóstico mediante la determinación de la actividad enzimática de arilsulfatasa A y B en leucocitos. Si la actividad de la arilsulfatasa B es baja y la de arilsulfatasa A es normal, se debe realizar secuenciación del gen arilsulfatasa B para confirmar el diagnóstico. Si ambas enzimas se encuentran bajas, se debe realizar análisis molecular para descartar enfermedad múltiple de sulfatasas.

III  
[E: Shekelle]  
Wang, 2011

**E**

Para establecer el diagnóstico de MPS tipo VI se debe determinar una deficiencia/ausencia de actividad de la enzima arilsulfatasa B, en muestras de tejidos apropiados para ello como lo son los leucocitos o el cultivo de fibroblastos.

IV  
[E: Shekelle]  
NSCAG, 2006

**E**

Para realizar el diagnóstico de MPS VI se requiere de lo siguiente:

- Análisis de la actividad de la enzima arilsulfatasa B en leucocitos o cultivo de fibroblastos en un laboratorio acreditado para demostrar disminución o ausencia de actividad de la enzima
- Identificación de actividad enzimática normal de una sulfatasa diferente. Esto excluye el diagnóstico de deficiencia múltiple de sulfatasas

III  
[E: Shekelle]  
Valayannopoulos, 2010

**R**

Para establecer el diagnóstico de certeza de MPS tipo VI se recomienda realizar cuantificación de la actividad enzimática de arilsulfatasa B en leucocitos de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.

D  
[E: Shekelle]  
NSCAG, 2006  
C  
[E: Shekelle]  
Valayannopoulos, 2010

**E**

El gen de la arilsulfatasa B se encuentra localizado en el cromosoma 5 (5q13-5q14) y consta de 8 exones y una longitud de 256 kb. La deficiencia o ausencia de la enzima N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa o arilsulfatasa B da como resultado, una degradación incompleta y acumulación celular del glucosaminoglucano dermatán sulfato provocando daño celular; otro glucosaminoglucano que se acumula es el coindritin 4 sulfato el cual es un sub-sustrato para la arilsulfatasa B.

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

**E**

De acuerdo a la base de datos de mutaciones humanas de junio del 2009, se han reportado más de 133 mutaciones en la MPS tipo VI, siendo 100 mutaciones en sentido erróneo o sin sentido, 9 por splicing, 3 inserciones pequeñas, 1 inserción/delección y 2 por grandes deleciones. Una de estas 133 mutaciones (p.T212I) presenta una actividad pseudodeficiente con fenotipo y niveles de glucosaminoglucanos urinarios normales.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*

**E**

La mutación p.Y210C es la más común y se encuentra en el 18 % de los pacientes con MPS tipo VI, está asociada con un fenotipo atenuado caracterizado por niveles urinarios bajos de glucosaminoglucanos, mayor resistencia física, sobrevivida larga e inicio de las manifestaciones clínicas en edades mayores, esta mutación solo se ha detectado en estado de heterocigotos.

IV  
[E: Shekelle]  
*Gottwald, 2011*

**E**

La mucopolisacaridosis tipo VI es un error innato del metabolismo por almacenamiento lisosomal que se hereda en forma autosómica recesiva, por esta razón, los padres tienen un riesgo del 25% de tener otro hijo con la misma enfermedad por embarazo independientemente del sexo. Los padres de un paciente afectado deben tener el mismo alelo mutado del gen arilsulfatasa B para la presentación de la misma. Si el paciente tiene dos copias diferentes se considera heterocigoto compuesto en cuyo caso es más difícil determinar el fenotipo.

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

**E**

Existe riesgo aumentado de presentar un hijo con mucopolisacaridosis en matrimonios consanguíneos o en poblaciones endogámicas

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

**E**

Se ha reportado polimorfismo en el mismo gen que puede actuar como una mutación y funcionar como un segundo factor que modifique la progresión de la enfermedad.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
IV  
[E: Shekelle]  
*Gottwald, 2011*

**R**

Con la finalidad de determinar el tipo de mutación en cada familia, es recomendable realizar análisis molecular del gen arilsulfatasa B a los pacientes con diagnóstico de MPS tipo VI así como a la madre, padre y hermanos del paciente (hombre o mujer).

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*  
D  
[E: Shekelle]  
*Gottwald, 2011*

**R**

Se recomienda que los padres de un paciente con MPS tipo VI sean evaluados por el servicio de Genética para que reciban asesoramiento y se tomen las decisiones para realizar las pruebas moleculares (ver anexo 5.3, figura 1).

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2010*  
D  
[E: Shekelle]  
*Gottwald, 2011*

#### 4.1.2 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>Los pacientes con MPS tipo VI muestran una amplia variabilidad de síntomas cuyo curso es característicamente crónico y progresivo, fundamentalmente se afectan los sistemas músculo esquelético y cardiopulmonar, la cornea, piel, hígado, bazo y meninges.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Giugliani, 2010</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>El seguimiento multidisciplinario de los pacientes con MPS tipo VI se realiza con el objeto de evaluar la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios de la terapia de reemplazo enzimático.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>NSCAG, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>Es necesario repetir de manera anual las evaluaciones basales, con excepción de las fotografías, los estudios radiológicos, polisomnográficos y de resonancia magnética nuclear, los cuales se realizarán cada 2 o 3 años o de acuerdo a las necesidades de cada caso.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>NSCAG, 2006</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>Debido a la afección multisistémica se recomienda realizar una evaluación basal de los diferentes órganos blanco de la enfermedad y llevar a cabo, de manera periódica, el seguimiento clínico y paraclínico multidisciplinario de los mismos. En general, se recomienda que el seguimiento sea anual, sin embargo, deberá adecuarse a las condiciones específicas de cada caso en particular (ver anexo 5.3, tabla 1).</p>	<p>C [E: Shekelle] <i>Giugliani, 2010</i> D [E: Shekelle] <i>NSCAG, 2006</i></p>

**E**

La fisiopatología general de las enfermedades otorrinolaringológicas, está relacionada con el depósito de glucosaminoglicanos en las mucosas y tejidos adyacentes como lengua, amígdalas y adenoides, lo cual origina reducción progresiva del diámetro de la vía aérea de la naso y orofaringe.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

**E**

El incremento en la producción de moco origina rinorrea, infección de senos paranasales y otitis media como consecuencia de la obstrucción del drenaje de los senos paranasales y bloqueo de la trompa de Eustaquio. La pérdida auditiva permanente es frecuente y se piensa que es tanto de naturaleza conductiva como neurosensorial. Por otra parte, el efecto físico de masa de los tejidos distendidos por el almacenamiento de glucosaminoglucanos producido en la faringe posterior, con posible prolapso del exceso de tejido dentro de la laringe, puede ocasionar estridor y compromiso de la vía aérea. La obstrucción de la vía aérea ocasiona apnea obstructiva del sueño como una morbilidad frecuente.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

**E**

Los pacientes con MPS tipo VI pueden presentar datos de enfermedad pulmonar obstructiva y restrictiva. La enfermedad pulmonar obstructiva, está relacionada con el estrechamiento de los bronquios y con la presencia de traqueobroncomalacia, debilidad que puede originar obstrucción o colapso agudo de la vía aérea. La enfermedad pulmonar restrictiva se debe a una caja torácica inflexible y pequeña, así como a la combinación de distensión abdominal con xifosis, escoliosis e incremento de la lordosis lumbar. Todas estas alteraciones pueden ocasionar episodios recurrentes de neumonía.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

**R**

Para detectar afecciones tempranas se debe realizar evaluación otorrinolaringológica y neumológica. Se puede requerir de estudios paraclínicos como polisomnografía o espirometría. Los resultados de estos estudios deberán evaluarse de manera longitudinal y no comparativa con la población general.

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

Las anomalías cardíacas están relacionadas con el acumulo de dermatán sulfato en diferentes vasos sanguíneos, tienden a ser progresivas y son causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con MPS tipo VI.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La manifestación cardíaca primaria en la MPS tipo VI es una degeneración valvular progresiva con estenosis o insuficiencia. Se ha observado mayor afección en la mitral y aórtica aunque cualquier válvula puede estar afectada.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

En los pacientes con MPS tipo VI los electrocardiogramas frecuentemente son anormalidades, las mas comunes son taquicardia sinusal, desviación del eje hacia la derecha o izquierda y crecimiento auricular.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La hipertensión arterial se presenta aproximadamente en el 30% de los pacientes con MPS tipo I y debe considerarse en aquellos que tienen MPS VI. La hipertensión puede desarrollarse en relación a estrechamiento de la arteria aortica o renal o por hipoxia crónica intermitente.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

Se ha demostrado mediante ecocardiografía seriada que, la enfermedad cardíaca empeora progresivamente y que la severidad se correlaciona de manera directa con la edad.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

La valoración cardiológica debe incluir determinación de la presión arterial sistémica, electrocardiograma y ecocardiograma.

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La opacidad corneal se encuentra en un 95% de los pacientes con MPS tipo VI, este problema está asociado con un engrosamiento de la cornea que puede incrementar la presión intraocular. Las anormalidades del nervio óptico son también frecuentes, se reporta papiledema de leve a moderado en el 50% de los casos y atrofia del nervio óptico en el 15%, ambos problemas son casionados por el acumulo de glucosaminoglucanos a nivel de las células ganglionares del nervio óptico.

III  
[E: Shekelle]  
*Alves, 2010*  
III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

Se puede desarrollar retinopatía pigmentaria debido al depósito de glucosaminoglucanos en el epitelio pigmentado retiniano y en la matriz inter foto receptor, lo cual genera de manera progresiva degeneración retiniana y pérdida de foto receptores.

III  
[E: Shekelle]  
*Cardoso-Santos, 2008*

**E**

La hipermetropía se presenta en más del 90% de los casos con MPS tipo VI, este problema puede ser ocasionado por la rigidez de la córnea y esclera, así como por el aplanamiento de la curvatura de la córnea y reducción del poder de refracción debido al acumulo de glicosaminoglucanos.

III

[E: Shekelle]

*Cardoso-Santos, 2008*

En relación a la valoración oftalmológica se recomienda:

- Incluir agudeza visual, examen de córnea, fondo de ojo, presión intraocular y pruebas de refracción
- Realizar potenciales evocados visuales cuando el engrosamiento de la córnea no permita el examen de fondo de ojo
- Evaluar urgentemente las alteraciones de inicio reciente como visión borrosa, ambliopía, ceguera nocturna o disminución de la agudeza visual

C

[E: Shekelle]

*Alves, 2010*

C

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*

C

[E: Shekelle]

*Cardoso-Santos, 2008*

**R**

**E**

Las anomalías óseas pueden estar presentes desde el nacimiento. Las alteraciones musculoesqueléticas son diversas, puede encontrarse inestabilidad atlantoaxial, deformidades vertebrales, gibosidad dorso-lumbar, espondilolistesis, contracturas articulares y retraso en el crecimiento.

III

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*

**E**

Los pacientes con MPS tipo VI que presentan una combinación de pelvis alada, cabezas femorales displásicas y coxa valga, tienen riesgo de desarrollar enfermedad progresiva y debilitante de la cadera. Las contracturas progresivas en flexión de los dedos y la mano en garra ocasionan una disminución en las habilidades motoras finas de las manos. Por otra parte, la rigidez simétrica, el dolor y las contracturas en flexión de codos, hombros, caderas y rodillas disminuyen el rango de movilidad y ocasionan anomalías de la marcha, la cual típicamente es una "marcha en puntas". Finalmente, hay progresión hasta la postración debido a la enfermedad de columna o cadera.

III

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*



**E**

El termino disostosis múltiple se utiliza para describir las anomalías esqueléticas radiográficas encontradas en pacientes con mucopolisacaridosis. Los signos radiográficos incluyen ensanchamiento de metacarpianos, displasia de la cabeza femoral, alteraciones de los cuerpos vertebrales (en pico), ensanchamiento costal distal y clavículas irregulares y curvas.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

La evaluación por el ortopedista debe incluir examen físico, fotografías, estudios radiográficos de pelvis y columna cervical así como goniometría.

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

Referir al servicio de medicina física y rehabilitación de acuerdo a la comorbilidad detectada.

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La hidrocefalia es una de las alteraciones neurológicas más frecuentes. El incremento de la presión intracraneana se debe a engrosamiento de la duramadre y disfunción de las vellosidades aracnoideas.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La mayoría de los pacientes con MPS tipo VI tiene un desarrollo intelectual relativamente normal, sin embargo, la pérdida frecuente de la visión combinada con el daño auditivo pueden contribuir al desarrollo de deterioro intelectual.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*

**E**

El síndrome del túnel del carpo es ocasionado por compresión del nervio mediano, esta patología es consecuencia de la acumulación de glucosaminoglucanos en el retinaculum de los músculos flexores y es agravado por las alteraciones óseas en la región del carpo.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

La mielopatía compresiva progresiva puede involucrar múltiples niveles de la médula espinal, aunque ocurre con mayor frecuencia en la región cervical. Los factores que intervienen en su etiología son: acumulación de glucosaminoglucanos en la duramadre y en los ligamentos de soporte, presencia de xifoesciosis y estenosis ósea.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

Para la detección y manejo oportuno de las alteraciones del sistema nervioso central y periférico se recomienda realizar evaluación neurológica. De acuerdo a las particularidades de cada caso, se podrán solicitar radiografías de vertebras cervicales en flexo-extensión, estudios de conducción nerviosa del mediano o resonancia magnética nuclear cráneo-cervical.

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

Los pacientes con MPS constituyen un reto anestésico, el 25% de los casos presentan intubación difícil y 8% intubación fallida. Además de una vía aérea obstruida, tienen anomalías cráneo-faciales, cuello corto, rigidez temporo-mandibular, laringe anterior e inestabilidad atlanto-axial que impiden la hiperextensión del cuello.

III  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

Los pacientes con MPS tipo VI que requieran sedación o anestesia deben derivarse a un centro especializado con experiencia en manejo de la vía aérea difícil. Es recomendable la presencia del otorrinolaringólogo para la evaluación y manejo de la vía aérea.

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**R**

Todo paciente que amerite un procedimiento bajo sedación o anestesia, deberá valorarse previamente a nivel cardiaco y respiratorio, incluyendo la realización de broncoscopia de fibra óptica.

C  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

**E**

Swiedler clasificó a un grupo de 121 pacientes con MPS tipo VI de acuerdo a la determinación de glucosaminoglucanos urinarios. Los que tenían valores de más de 200 mcg/mg de creatinina manifestaron progresión rápida de la enfermedad, en los que la determinación fue menor de 100 mcg/mg de creatinina la sobrevida fue mejor.

III  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
III  
[E: Shekelle]  
*Beck, 2010*

**R**

Es recomendable la determinación de glucosaminoglucanos urinarios.

C  
[E: Shekelle]  
*Valayannopoulos, 2010*  
C  
[E: Shekelle]  
*Beck, 2010*

**✓/R**

Si el caso lo amerita, es recomendable que el paciente sea evaluado de acuerdo a la (s) patología (s) específicas que presente.

**Punto de buena práctica**



En cada evaluación se debe realizar somatometría la cual permite, entre otras cosas, el ajuste en la dosis de terapia de reemplazo enzimático.

**Punto de buena práctica**

### 4.1.3 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

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

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p>	<p>Un ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego y multicéntrico realizado en 39 pacientes con MPS tipo VI, evaluó la eficacia y seguridad de la administración de galsulfasa intravenosa y demostró que:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Después de 24 semanas de tratamiento los pacientes que recibieron galsulfasa caminaron 92 metros (IC 95%: 11-172) más en la prueba de caminata (<math>p &lt; 0.025</math>) y subieron 5.7 escalones más (IC 95%: -0.1-11.7) (<math>p &lt; 0.053</math>) que los que recibieron placebo</li> <li>• Los pacientes tratados con galsulfasa presentaron una mayor disminución de glucosaminoglucanos urinarios que los del grupo placebo (<math>p &lt; 0.001</math>)</li> <li>• Las infusiones fueron generalmente seguras y bien toleradas</li> </ul>	<p><b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Harmatz, 2006</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>En un estudio de seguimiento hasta por 240 semanas, realizado en 56 pacientes a quienes se les administró galsulfasa semanal para evaluar la función pulmonar a largo plazo, se encontró que:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En el grupo de tratamiento la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado en un minuto mejoraron un 14% (<math>p &lt; 0.001</math>) con respecto al nivel basal en la semana 72 de tratamiento para ambos parámetros. Aquellos que se encontraban en tratamiento a la semana 96, la mejoría fue del 17% (<math>p &lt; 0.009</math>) y 11% (<math>p &lt; 0.014</math>) respectivamente, en relación con la basal</li> <li>• A las 24 semanas, el volumen ventilatorio máximo se incrementó en 15% (<math>p &lt; 0.021</math>) en el grupo que recibió tratamiento</li> </ul>	<p><b>Ib</b> [E: Shekelle] <i>Harmatz, 2010</i></p>

En un ensayo controlado aleatorizado de pacientes con mucopolisacaridosis tipo VI que recibieron galsulfasa, se midió la talla dos años previos al tratamiento y durante el seguimiento en diferentes grupos, se encontró lo siguiente:

**E**

- Grupo de 5 a 7 años: 1.9 cm pre tratamiento y 3.1 cm post tratamiento ( $p < 0.001$ )
- Grupo 8 a 11 años: 0.9 cm pre tratamiento y 3.3cm post tratamiento ( $p < 0.001$ )
- Grupo 12 a 15 años: 0.9 cm pre tratamiento y 2.1cm post tratamiento ( $p < 0.001$ )
- Grupo mayor a 16 años: -0.79 cm pre tratamiento y 1.2 cm post tratamiento ( $p < 0.001$ )
- El crecimiento no se correlacionó con el nivel de glucosaminoglucanos urinarios
- Los pacientes menores de 16 años mostraron mayor incremento en la talla

**Ib**  
[E: Shekelle]  
*Decker, 2010*

Una revisión sistemática de la literatura cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la galsulfasa vs placebo o no tratamiento, en pacientes con MPS tipo VI concluyó que, existe alguna evidencia que sustenta la utilización de galsulfasa como tratamiento de la MPS tipo VI, sin embargo, debido a la poca cantidad de estudios publicados, no es posible realizar un análisis apropiado, de tal manera que se considera necesario continuar con las investigaciones relacionadas con su utilización.

**E**

**Ia**  
[E: Shekelle]  
*El Dib, 2009*

Se han mostrado buenos resultados en los niños menores de 3 años de edad que inician terapia de reemplazo enzimático tempranamente. La mejoría incluye prevención o minimización de manifestaciones como contracturas articulares, valvulopatía cardíaca, escoliosis y apariencia facial. Sin embargo, el inicio temprano del tratamiento no previene la opacidad corneal ni la patología ósea.

**E**

**IV**  
[E: Shekelle]  
*MPS Advisory Committee, 2008*

La terapia de reemplazo enzimático podría administrarse a todos los pacientes sintomáticos con diagnóstico confirmado de MPS tipo VI.

**E**

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

**E**

La dosis calculada para la administración de galsulfasa en infusión semanal se puede ajustar a una variación no mayor del 10% en relación a la dosis de 1mg/kg/semana. De la misma manera, la dosis mensual final no debe variar más del 10% de acuerdo a la dosis establecida.

**R**

Se recomienda administrar TRE con galsulfasa, lo más tempranamente posible, cuando se confirme el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo VI y el paciente presente cualquiera de los siguientes datos:

- Apnea del sueño: más de un evento por hora para pacientes menores de 18 años de edad o más de 5 eventos por hora para adultos
- Saturación nocturna de oxígeno menor del 92% en menores de 18 años o menor del 85% en mayores de 18 años
- Capacidad vital forzada < 80% del valor para la talla
- Reducción en la fracción de eyección < del 56% (rango normal 56 a 78%)
- Reducción de la fracción de acortamiento < del 25% (normal 25-46%)
- Restricción en la movilidad articular de más del 10% en los hombros, cuello, muñeca, rodilla, codo y manos
- Caminar menos de 350 metros en la prueba de caminata de 6 minutos

**R**

La dosis recomendada de galsulfasa es de 1.0 mg/kg de peso corporal cada semana, en infusión continua. Se puede ajustar entre 0.9 y 1.1 mg/kg por semana, sin que exista una variación mayor al 10% de la dosis total mensual calculada.

**III**

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2010*

**A**

[E: Shekelle]

*Harmatz, 2006*

**A**

[E: Shekelle]

*Harmatz, 2010*

**A**

[E: Shekelle]

*Decker, 2010*

**A**

[E: Shekelle]

*El Dib, 2009*

**D**

[E: Shekelle]

*MPS Advisory Committee, 2008*

**C**

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2010*

**C**

[E: Shekelle]

*Valayannopoulos, 2010*

**D**

[E: Shekelle]

*NSCAG, 2006*

**A**

[E: Shekelle]

*Harmatz, 2006*

**A**

[E: Shekelle]

*Decker, 2010*

**C**

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*

**D**

[E: Shekelle]

*NSCAG, 2006*

**C**

[E: Shekelle]

*Wang, 2011*

Antes de iniciar la TRE semanal con galsulfasa es recomendable:

R

- Evaluar la vía aérea y el estado respiratorio
- Considerar en retardar la infusión en los pacientes que presentan infección respiratoria o proceso febril agudo
- Administrar un antihistamínico no sedante con o sin antipirético, de 30 a 60 minutos antes de la infusión

C

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*

C

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2010*

Para la administración de galsulfasa en infusión continua se recomienda:

R

- Diluir la enzima en 250 ml de solución salina si el paciente pesa más de 20 kg y en 100 ml si el peso es menor de 20 kg
- Homogeneizar lentamente
- Después de hacer la dilución administrarla lo más pronto posible
- Si es necesario, la mezcla se puede guardar por un período de 24-36 horas en refrigeración (2-8 °C)
- Para mayores de 20 kg administrar con bomba de infusión a una velocidad de 6 ml/hora la primera hora, seguir con 80 ml/hr las siguientes tres horas
- Para menores de 20 kg administrar con bomba de infusión a una velocidad de 3 ml/hr la primera hora, seguir con 35 ml por hora las siguientes 3 horas

A

[E: Shekelle]

*Harmatz, 2006*

C

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2010*

R

La galsulfasa no debe administrarse diluida con otros medicamentos.

C

[E: Shekelle]

*Giugliani, 2007*

✓/R

Después de explicar los riesgos y beneficios obtenidos con la terapia de reemplazo enzimático y antes de iniciarla, los familiares o la persona legalmente responsable deberán firmar un consentimiento informado en donde también se señalen las situaciones en donde la terapia de reemplazo enzimático debe suspenderse.

**Punto de buena práctica**



**E**

Los pacientes con signos y síntomas de incremento de la presión intracraneana como cefalea recurrente y papiledema, pueden requerir tratamiento quirúrgico para hidrocefalia antes de iniciar la terapia de remplazo enzimático.

**IV**  
**[E: Shekelle]**  
*MPS Advisory Committee, 2008*

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

**R**

Considerar el tratamiento quirúrgico de la hidrocefalia antes de iniciar la terapia de reemplazo enzimático, si el paciente presenta signos y síntomas de hipertensión endocraneana.

**D**  
**[E: Shekelle]**  
*MPS Advisory Committee, 2008*

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

**E**

Más del 95% de los eventos adversos relacionados con la infusión de galsulfasa se consideran de leves a moderados y consisten en fiebre, escalofríos, temblores, cefalea, exantema y urticaria. Las reacciones severas incluyen edema angioneurótico, hipotensión, disnea, broncoespasmo, dificultad respiratoria y apnea.

**IV**  
**[E: Shekelle]**  
*NSCAG, 2006*

**IV**  
**[E: Shekelle]**  
*Kim, 2008*

**R**

Ante la presencia de reacciones adversas relacionadas a la infusión de galsulfasa se recomienda:

- 1) Reacciones leves:
  - Suspender momentáneamente la infusión
  - Reducir la velocidad de infusión
- 2) Reacciones severas:
  - Suspender momentáneamente la infusión
  - Reducir la velocidad de infusión
  - Administrar difenhidramina y esteroide
  - Administrar esteroide 12 a 18 horas antes de la siguiente infusión semanal

**D**  
**[E: Shekelle]**  
*NSCAG, 2006*

**D**  
**[E: Shekelle]**  
*Kim, 2008*

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

4.1.3.2 CRITERIOS PARA SUSPENDER 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que presentan retraso severo del desarrollo neurológico</li> <li>• Pacientes con enfermedad severa cuyo pronóstico sea improbable que cambie con la administración de la enzima</li> <li>• Utilizar con precaución durante el embarazo y la lactancia</li> </ul> <p style="text-align: right;"> <b>IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>MPS Advisory Committee, 2008</i> </p>
<p><b>E</b></p>	<p>El comité de expertos de la Sociedad de Mucopolisacaridosis tipo VI de Reino Unido, señala que la terapia de reemplazo enzimático se debe discontinuar en las siguientes situaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes que desarrollen una complicación grave que sea improbable mejore con manejo adicional con terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios)</li> <li>• Fallas de cumplimiento del paciente en el tratamiento de las dosis recomendadas y en el seguimiento clínico e investigación</li> </ul> <p style="text-align: right;"> <b>IV</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>NSCAG, 2006</i> </p>
<p><b>E</b></p>	<p>Al momento actual no hay criterios establecidos que determinen la indicación de suspensión de la TRE, sin embargo, se recomienda suspenderlo en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo y lactancia</li> <li>• Pacientes quienes a pesar de recibir terapia de reemplazo enzimático progresan a enfermedad terminal o cuyos parámetros clínicos (medidos en un periodo de 6 meses, y preferentemente después de 12 meses de iniciada la terapia) empeoran</li> </ul> <p style="text-align: right;"> <b>III</b>  <b>[E: Shekelle]</b>  <i>Giugliani, 2010</i> </p>

La suspensión temporal o definitiva de la terapia de reemplazo enzimático es recomendable en las siguientes situaciones:



- Deterioro de los parámetros clínicos medidos después de 12 meses de iniciada la terapia de reemplazo enzimático
- Desarrollo de complicaciones graves cuya mejoría sea improbable que ocurra con la terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios)
- Progresión a enfermedad terminal
- Incumplimiento del paciente para acudir a la terapia de reemplazo enzimático o al seguimiento clínico multidisciplinario
- Embarazo y lactancia

**D**  
[E: Shekelle]  
*MPS Advisory Committee, 2008*

**D**  
[E: Shekelle]  
*NSCAG, 2006*

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

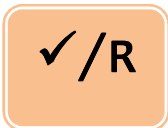
**C**  
[E: Shekelle]  
*Giugliani, 2007*

## 4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA

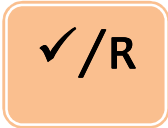
### 4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS

#### 4.2.1.1 CRITERIOS DE REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
Referencia de primer a segundo nivel de atención:	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que al nacimiento manifiesten: giba dorsolumbar, displasia bilateral de cadera, mancha mongólica extensa, dolicocefalia, cierre prematuro de fontanelas, soplo cardiaco, hernia umbilical o inguinal.</li> <li>2. Lactantes con los síntomas referidos en el punto 1 y que presenten rinitis, otitis o sinusitis crónica, macrocranea, retardo en la dentición, diastema, hipertrofia gingival, macroglosia y cuello corto</li> <li>3. Niños de cualquier edad que presenten opacidad corneal, infiltración de estructuras faciales, contracturas articulares múltiples no inflamatorias, hipertricosis, talla baja o reducción de la velocidad del crecimiento, hepatomegalia y esplenomegalia (sin traducción bioquímica)</li> </ol>	<b>Punto de buena práctica</b>



En los siguientes casos se recomienda referencia de segundo a tercer nivel de atención:

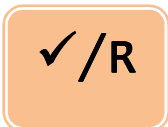


1. Pacientes con sospecha clínica de MPS tipo VI. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no terapia de reemplazo enzimático y se especificará la dosis de la enzima en caso de que la amerite.
2. Pacientes con diagnóstico de MPS tipo VI 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 MPS tipo VI 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**

#### 4.2.1.2. CRITERIOS DE CONTRARREFERENCIA A SEGUNDO NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>Contrarreferencia de tercer a segundo nivel de atención:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de MPS tipo VI, con o sin terapia de reemplazo enzimático, se contrarreferirán al segundo nivel de atención para llevar a cabo la vigilancia.</li> <li>2. Cuando se requiera, los pacientes con diagnóstico de MPS tipo VI que ameritaron terapia de reemplazo enzimático se contrarreferirán al segundo nivel de atención para recibir la infusión de la enzima.</li> </ol>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>



## 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 VI (Síndrome de Maroteaux-Lamy)

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 VI. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): complications, diagnosis, drug therapy, genetics, y therapy, se dirigió la búsqueda a la población de niños y adultos. Esta etapa de la estrategia de búsqueda proporcionó 668 resultados, en los cuales no se encontraron guías de práctica clínica.

#### Protocolo de búsqueda de GPC.

##### Resultado Obtenido

("Mucopolysaccharidosis VI/complications"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis VI/diagnosis"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis VI/drug therapy"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis VI/genetics"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis VI/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]) OR "adult"[MeSH Terms]) AND "2001/10/24"[PDat] : "2011/10/21"[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. Adult [MeSH Terms]
26. # 22 OR # 23 OR # 24
27. # 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 OR # 25)

**Segunda etapa**

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al no haberse encontrado ningún documento de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica 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 mucopolisacaridosis tipo VI. Se obtuvo una revisión sistemática 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
<b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios <b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
<b>Ila.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad <b>Ilb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> 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

Figura 1. Árbol genealógico en mucopolisacaridosis tipo VI

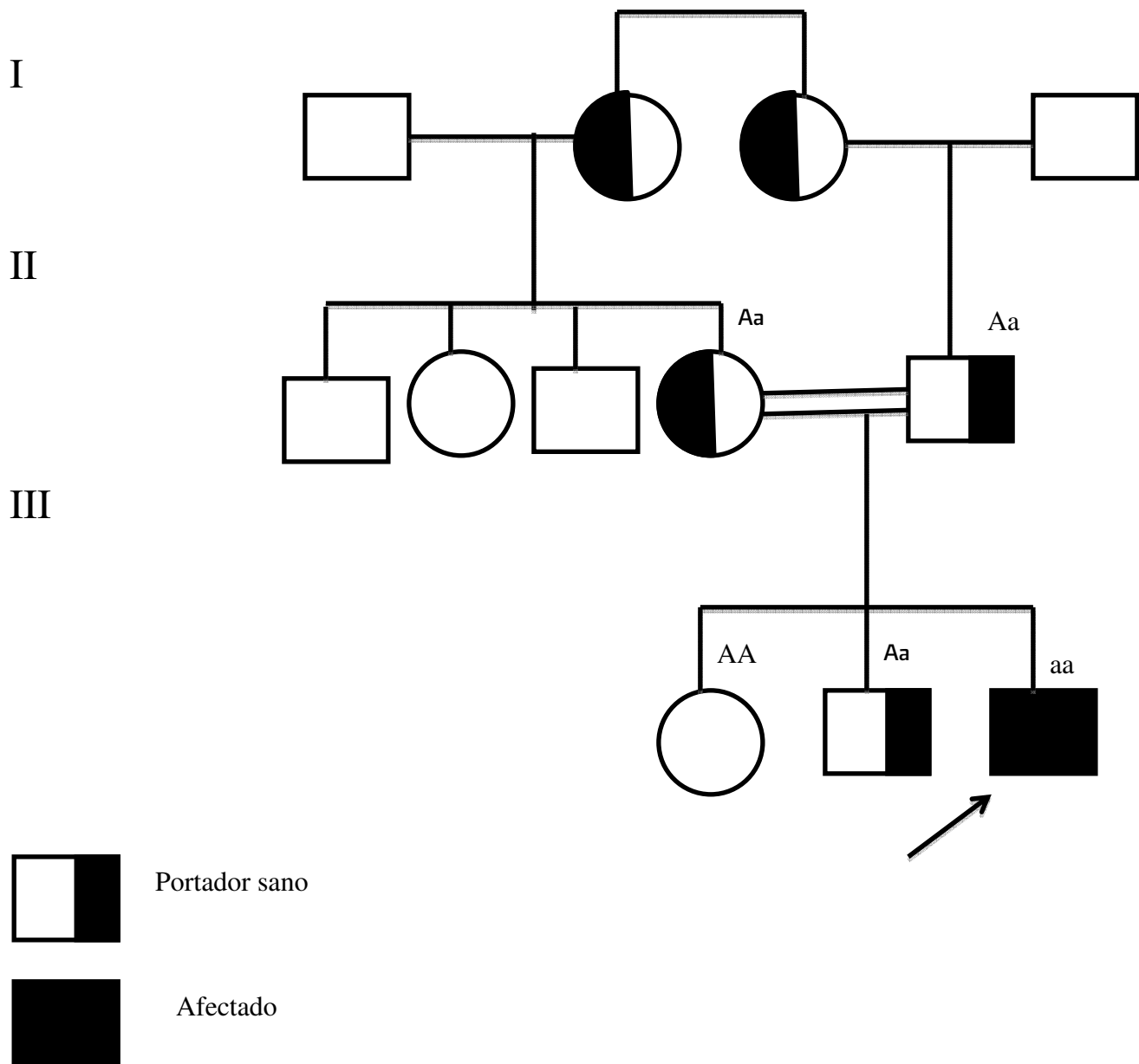


Tabla 1. Evaluación basal y seguimiento recomendado para los pacientes con MPS tipo VI

	Evaluación basal	Evaluación Anual	Evaluación de acuerdo a evolución
<b>Confirmación de MPS VI</b>	X		
<b>Anamnesis<sup>2</sup></b>	X	X	
<b>Examen físico</b>	X	X	
<b>Examen neurológico</b>	X	X	
<b>Somatometría</b>	X	X	
<b>Perímetro cefálico</b>	X	X <sup>3</sup>	
<b>Tanner</b>	X	X <sup>4</sup>	
<b>Fotografías</b>	X		X
<b>Oftalmología:</b>			
Agudeza visual	X	X	
Examen de córnea	X	X	
Fondo de ojo	X	X	
Presión Intraocular	X	X	
Refracción	X	X	
<b>Audiometría</b>	X	X	
<b>Cardiología</b>			
Ecocardiograma	X	X	
Electrocardiograma	X	X	
Presión arterial	X	X	
<b>Electrofisiología:</b>			
Conducción nerviosa del mediano	X		X
<b>Función pulmonar</b>			
Capacidad vital forzada:			
Volumen espiratorio forzado en un segundo	X	X	
Ventilación voluntaria máxima			
Polisomnografía	X		X
<b>Estudios de imagen:</b>			
Radiografías de cadera <sup>5</sup>	X		X
Serie ósea	X		X
Radiografías de columna cervical	X		X
IRM de cerebro y columna	X		X
<b>Estudios de laboratorio:</b>			
Glucosaminoglucanos urinarios	X		X

Adaptado de Guigliani R, et al. Pediatrics 2007; 120: 405-418. <sup>1</sup>En general significa cada 2 a 3 años, de acuerdo a la progresión de la enfermedad. <sup>2</sup>En lactantes se requieren exámenes más frecuentes. <sup>3</sup>Monitorar hasta que termine crecimiento del cráneo. <sup>4</sup>Evaluaciones continuas hasta la maduración puberal. <sup>5</sup>Antero-posterior, lateral y en posición de rana.

## 5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI

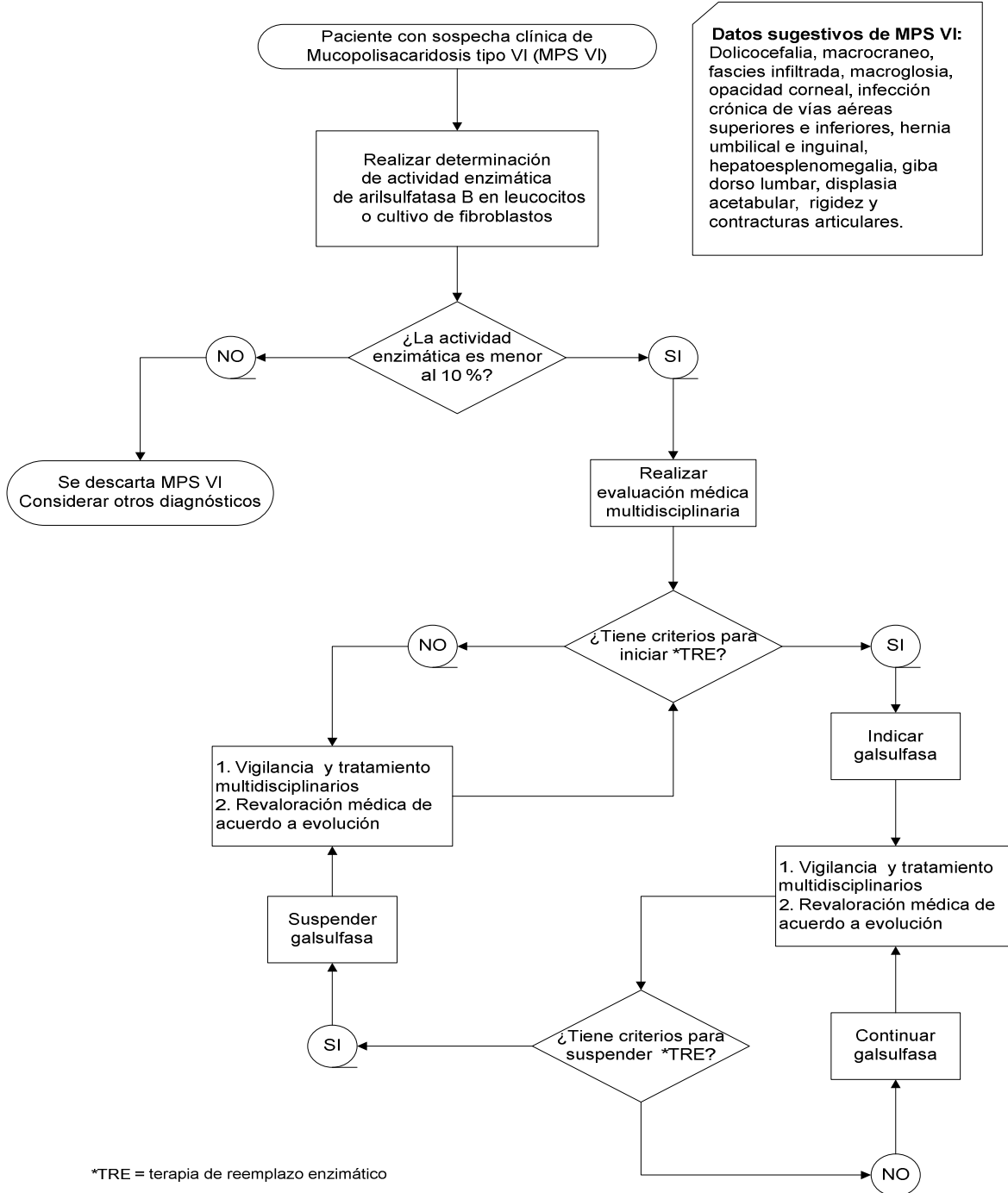
Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
0405	Difenhidramina	Adultos: 25 a 50 mg cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 100 Mg/Kg. de peso corporal/ día. Oral. Niños de 3 a 12 años: 5 mg/Kg. de peso corporal/día, fraccionada cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 50 mg/ Kg. de peso corporal/día.	JARABE Cada 100 mililitros contienen: Clorhidrato de difenhidramina 250 mg Envase con 60 ml.	-----	Somnolencia, inquietud, ansiedad, temor, temblores, crisis convulsivas, debilidad, calambres musculares, vértigo, mareo, anorexia, náusea, vómito, diplopía, diaforesis, calosfríos, palpitaciones, taquicardia; resequead de boca, nariz y garganta.	La administración concomitante con antihistamínicos, bebidas alcohólicas, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central aumentan su efecto sedante.	Hipersensibilidad al fármaco, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica, obstrucción piloro duodenal, hipertensión arterial, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga, asma bronquial crónica. Precauciones: Menores de 2 años
5543	Galsulfasa	1.0 mg/kg de peso corporal cada semana, en infusión continua. Se puede ajustar entre 0.9 y 1.1 mg/kg por semana, sin que exista una variación mayor al 10% de la dosis total mensual calculada.	SOLUCION INYECTABLE. Cada frasco ampula contiene: galsulfasa 5 mg por vial	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
0474	Hidrocortisona	Adultos: Inicial: 100 a 250 mg (intramuscular) En choque: 500 a 2000 mg cada 2 a 6 horas. Niños: 20 a 120 mg/m2 de superficie corporal/	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Succinato sódico de hidrocortisona equivalente a 100 mg de hidrocortisona.	-----	Dolor abdominal, dolor de cabeza, erupción, disnea, artralgia, dolor de espalda, taquicardia, pirexia, escalofríos.	No se han realizado estudios de interacciones. Cloroquina o procaína debido al riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de lanoridasas.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Reacciones asociadas con la perfusión y readministración después de interrumpir el tratamiento.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO VI (SINDROME DE MAROTEAUX-LAMY)

		día, cada 12 a 24 horas	Envase con 50 frascos ampula y 50 ampolletas con 2 ml de				
0104	Paracetamol	Niños: De 6 a 12 años: 300 mg cada 4 ó 6 horas. De 2 a 6 años: 100 mg cada 6 u 8 horas. Mayores de 6 meses a un año: 100 mg cada 12 horas.	Paracetamol TABLETA 500 mg Envase con 10 tabletas.	-----	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulo renal e hipoglucemia.	El riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren medicamentos inductores del metabolismo como: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina. El metamizol aumenta el efecto de anticoagulantes orales.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción hepática e insuficiencia renal grave. Precauciones: No deben administrarse más de 5 dosis en 24 horas ni durante más de 5 días.
0106	Paracetamol	Niños: De 6 a 12 años: 300 mg cada 4 ó 6 horas. De 2 a 6 años: 100 mg cada 6 u 8 horas. Mayores de 6 meses a un año: 100 mg cada 12 Horas	SOLUCIÓN ORAL Cada ml contiene: Paracetamol 100 mg Envase con 15 ml, gotero calibrado a 0.5 y 1 ml,	-----	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulo renal e hipoglucemia.	El riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren medicamentos inductores del metabolismo como: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina. El metamizol aumenta el efecto de anticoagulantes orales.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción hepática e insuficiencia renal grave. Precauciones: No deben administrarse más de 5 dosis en 24 horas ni durante más de 5 días.

## 5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO

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





## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Alves MC, Brostel FJ, Tavares VT, Naves TL, Almeida ST, Lousan PD, Mizuno JC. Aspectos clínicos da mucopolissacaridose tipo VI. *Rev Bras Clin Med* 2010; 8 (4): 356-61.
2. Beck M, Muenzar J, Scarpa M. Evaluation of disease severity in mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Rehabil Med* 2010; 3: 39-46.
3. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagondes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(2): 130-135.
4. Decker C, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles L. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Growth and pubertal development in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Pediatr Rehabil Med* 2010 ; 3(2): 89-100.
5. El Dib R, Pastores G. A systematic review of new advances in the management of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): focus on galsulfase. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3 459-468.
6. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management Guidelines for Mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics* 2007; 120 (2): 405-418.
7. Giugliani R, Federhen A, Muñoz RM, Vieira T, Artigalás O, Lapagesse PL. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genetics and Molecular Biology* 2010; 33 (4): 589-604.
8. Gottwald I, Hughes J, Steward F, Tylee K, Church H, Jones SA. Attenuated mucopolysaccharidosis type VI due to homozygosity for the p.Y210C mutation in the ARSB gen. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 103 : 300-302.
9. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles L, Miranda C, et al. Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human n-acetylgalactosamine 4-sulfatase and follow-on, open label extension study. *J Pediatr* 2006; 148: 533-9.
10. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles L. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patientstreated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33:51-60.

11. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful Management of Difficult Infusion Associated Reactions in a Young Patient With Mucopolysaccharidosis Type VI Receiving Recombinant Human Arylsulfatase B (Galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics* 2008; 121: e714-717.
12. MPS Advisory Committee. Australian Government. Guidelines for eligibility to Receive treatment of Mucopolysaccharidosis type Vi (mpsvi) with galsulfase (naglazyme®) through the life Saving drugs program. [Online]. 2008 [citado octubre 2011]; Disponible en <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/health-pbsgeneral-supply-othersupply>
13. National Specialist Commissioning Advisory Group (NSCAG). Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type VI. [Online]. 2006 [citado octubre 2011]; Disponible en [http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/21/Guidelines\\_for\\_Mucopolysaccharidosis\\_Type\\_VI.pdf](http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/21/Guidelines_for_Mucopolysaccharidosis_Type_VI.pdf)
14. Ruiz AA, Manrique MP. Manifestaciones osteoarticulares de las enfermedades por depósito lisosómico. *Semin Fund Esp Reumatol* 2007; 8:165-77.
15. Sanjurjo C, Aldámiz-Echevarría L, Baldellou VA. Síntomas guía de las enfermedades lisosomales. Una orientación para el pediatra general. *Acta Pediatr Esp* 2005; 63: 243-247.
16. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. RMucopolysaccharidosis VI. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 1-20.
17. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics IN Medicine* 2011; 13 (5): 457-484.

## 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. Arturo Navarrete Escobar	Director General UMAHE No 14, Veracruz, Veracruz
Dr. Julio Cesar Viñas Dozal	Director Médico UMAHE No 14, Veracruz, Veracruz
Dr. José de Jesús Arriaga Dávila	Director General UMAHE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco
Dr. Miguel León Guzmán	Director Médico UMAHE HP CMN Occidente, Guadalajara Jalisco
Dr. Jaime Zaldívar Cervera	Director General UMAHE HG CMN La Raza, D.F.
Dr. Luis Carlos Bonilla Rivera	Director Médico UMAHE HG CMN La Raza, D.F.
Lic. Humberto Rice García	Titular Delegación Sinaloa
Dr. Cecilio W. Oest Dávila	Jefe de Prestaciones Médicas Delegación Sinaloa
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAHE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAHE

## 8. 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
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe 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
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	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador