

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Actualización  
2017

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA  
MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I  
EN EDAD PEDIÁTRICA

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-338-10

Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,  
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

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 niveles, 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 sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica**. Secretaría de Salud, Ciudad de México: 16/03/2017.

Disponible en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

Actualización: **modificación total**

Esta guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

CIE-10: E 76.0 MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I

E76.01 SÍNDROME DE HURLER

E76.02 SÍNDROME DE HURLER-SCHEIE

E76.03 SÍNDROME DE SCHEIE

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN EDAD PEDIÁTRICA

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2010

COORDINACIÓN

Dra. Aidé María Sandoval Mex	Pediatría	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos/ Coordinación de UMAE, División de Excelencia Clínica/México D.F., IMSS
------------------------------	-----------	------	---

AUTORÍA

Dr. Juan Carlos Carpio Hernández	Cardiología Pediátrica	IMSS	Médico jefe de servicio de cardiología pediátrica, UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dr. Mario González Vite	Pediatría	IMSS	Médico jefe de servicio de Medicina Interna pediátrica, UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética	IMSS	Médico jefe de servicio de genética, UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dra. Martha Ortiz Aranda	Pediatría	IMSS	Médico jefe de servicio de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE HP CMNO, Jalisco, IMSS
Dra. Leticia Rodríguez Ocón	Gastroenterología Pediatria	IMSS	Médico Adscrito al servicio de Gastropediatria, UMAE HGP No.48, Guanajuato, IMSS

VALIDACIÓN

Dra. Elba Elisa Delgado González	Pediatría	IMSS	Médico adscrito al servicio de pediatría, UMAE HP CMN, México, DF, IMSS
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Reumatología Pediatria	IMSS	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE HP CMNO, Jalisco, IMSS
Dr. Luis Carbajal Rodríguez	Pediatría	Actualización y Revisión de la Academia Mexicana de Pediatría,	
Dr. Raymundo Rodríguez Herrera	Pediatría	Actualización y Revisión de la Academia Mexicana de Pediatría,	

## COORDINACIÓN, AUTORÍA, VALIDACIÓN Y REVISIÓN 2017

### COORDINACIÓN

Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría Neonatología	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos de la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. CUMAE, IMSS
---------------------------------------	------------------------	------	---

### AUTORÍA

Dra. María Eugenia Vega Ramírez	Pediatría	IMSS	Adscrita al servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dra. Myriam Méndez Nuñez	Reumatología Pediatría	IMSS	Adscrita al servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE HP CMN Occ, Jalisco, IMSS
Dra. Silvia Moysen Ramírez	Neumología Pediatría	IMSS	Adscrita al servicio de Neumología pediátrica de la UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dra. Ana Lilia Rodríguez Villegas	Neuropsicología	IMSS	Adscrita al servicio de Higiene Mental de la UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS
Dr. Jorge Alberto García Campos	Pediatría	IMSS	Adscrito al servicio de Medicina Interna Pediátrica de la UMAE Hospital de Especialidades 25. Monterrey. Nuevo León.

### VALIDACIÓN

#### Protocolo de Búsqueda

Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Pediatría Neonatología	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos de la Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. CUMAE
---------------------------------------	------------------------	------	---

#### Guía de Práctica Clínica

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Jefa de área de la División Institucional de Cuadros Básicos e Insumos para la Salud. CUMAE
Dra. Luz María Sánchez Sánchez	Medicina interna Pediatría	IMSS	Jefa del Servicio de Pediatría de la UMAE Hospital de Especialidades 25. Monterrey, Nuevo León.
Dra. Hilda Lilian Carvajal Alonso	Medicina interna Pediatría	IMSS	Jefa del Servicio de Reumatología de la UMAE HP CMN Occ, Jalisco, IMSS
Dr. Gerardo Francisco Sánchez Vaca	Neurología Pediatría	IMSS	Servicio de neurología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética	IMSS	Servicio de Genética de la UMAE HG CMN la Raza, México, DF. IMSS

# ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>Clasificación.....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Preguntas a Responder .....</b>	<b>7</b>
<b>3.</b>	<b>Aspectos Generales.....</b>	<b>8</b>
3.1.	Justificación.....	8
3.2.	Actualización del Año 2010 al 2016 .....	9
3.3.	Objetivo.....	10
3.4.	Definición.....	11
<b>4.</b>	<b>Evidencias y Recomendaciones .....</b>	<b>12</b>
4.1.	Diagnóstico .....	13
4.1.1.	<i>Factores de Riesgo</i> .....	13
4.1.2.	<i>Signos y Síntomas</i> .....	13
4.1.3.	<i>Auxiliares Diagnósticos</i> .....	15
4.1.3.1.	Actividad enzimática.....	15
4.1.3.2.	Determinación de Glucosaminoglucanos .....	16
4.1.3.3.	Estudio Genético .....	17
4.1.3.4.	Estudios Complementarios.....	20
4.1.4.	<i>Diagnóstico Diferencial</i> .....	21
4.2.	Tratamiento.....	23
4.2.1.	<i>Terapia de Reemplazo Enzimático</i> .....	24
4.2.1.1.	Dosis y Frecuencia de Administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático.....	27
4.2.1.2.	Indicaciones de la Terapia de Reemplazo Enzimático.....	29
4.2.1.3.	Criterios para No iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático .....	31
4.2.1.4.	Criterios de Continuidad de la Terapia de Reemplazo Enzimático.....	31
4.2.1.5.	Criterios para Suspender la Terapia de Reemplazo Enzimático.....	32
4.2.1.6.	Terapia de Reemplazo Enzimático antes del Trasplante de Células Hematopoyéticas .....	33
4.2.1.7.	Administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático .....	33
4.2.1.8.	Efectos Secundarios de la Terapia de Reemplazo Enzimático.....	34
4.2.2.	<i>Trasplante de Células Hematopoyéticas</i> .....	35
4.3.	Evaluación y Seguimiento Multidisciplinario .....	39
4.3.1.	<i>Cardiología</i> .....	39
4.3.2.	<i>Ortopedia</i> .....	40
4.3.3.	<i>Rehabilitación</i> .....	43
4.3.4.	<i>Otorrinolaringología</i> .....	43
4.3.5.	<i>Neumología</i> .....	46
4.3.6.	<i>Neuropsicología</i> .....	49
4.3.7.	<i>Gastroenterología</i> .....	50
4.3.8.	<i>Inmunizaciones</i> .....	51
4.4.	Referencia a Centro Especializado en Enfermedades Lisosomales .....	51
4.5.	Asesoría Genética .....	52
4.6.	Evaluación Nutricional.....	53
4.7.	Manejo Psicológico .....	53
4.8.	Cuidados Paliativos.....	54
<b>5.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>55</b>
5.1.	Protocolo de Búsqueda.....	55
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda</i> .....	55
5.1.1.1.	Primera Etapa.....	55
5.1.1.2.	Segunda Etapa.....	56
5.2.	Escalas de Gradación.....	57
5.3.	Cuadros o figuras .....	58
5.4.	Diagramas de Flujo .....	69
5.5.	Listado de Recursos.....	70
5.5.1.	<i>Tabla de Medicamentos</i> .....	70
5.6.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica.....	73
<b>6.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>Agradecimientos .....</b>	<b>79</b>
<b>8.</b>	<b>Comité Académico.....</b>	<b>80</b>
<b>9.</b>	<b>Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador.....</b>	<b>81</b>
<b>10.</b>	<b>Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica .....</b>	<b>82</b>

# 1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-338-10	
<b>Profesionales de la salud</b>	Pediatra, Reumatóloga Pediatra, Neumóloga Pediatra, Neuropsicóloga
<b>Clasificación de la enfermedad</b>	E 76.0 Mucopolisacaridosis Tipo I E76.01 síndrome de Hurler E76.02 síndrome de Hurler-Scheie E76.03 síndrome de Scheie
<b>Categoría de GPC</b>	Segundo y tercer niveles de atención
<b>Usuarios potenciales</b>	Pediatra, Cardiólogo pediatra, Genetista, Neumólogo pediatra, Otorrinolaringólogo, Gastroenterólogo pediatra, Hematólogo pediatra, Médico de Rehabilitación física y , Psicólogo
<b>Tipo de organización desarrolladora</b>	Instituto Mexicano del seguro Social
<b>Población blanco</b>	Hombres y mujeres de 0 a 16 años
<b>Fuente de financiamiento / Patrocinador</b>	Instituto Mexicano del seguro Social
<b>Intervenciones y actividades consideradas</b>	Diagnóstico oportuno Tratamiento específico de sustitución enzimática Tratamiento multidisciplinario Consejo genético
<b>Impacto esperado en salud</b>	Disminuir el daño multiorgánico Disminuir el grado de invalidez Mejorar la calidad de vida
<b>Metodología de Actualización<sup>1</sup></b>	Evaluación de la guía a actualizar con el instrumento AGREE II, ratificación o rectificación de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
<b>Método de integración</b>	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 4 fuentes vigentes de la guía original, del 2004 al 2010 y 37 fuentes utilizadas en la actualización, del 2010 a 2016 especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Guías seleccionadas: 0 Revisiones sistemáticas: 1. Ensayos clínicos aleatorizados: 2 Estudios observacionales: 31 Otras fuentes seleccionadas: 3
<b>Método de validación</b>	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Coordinación Técnica de Excelencia Clínica Validación de la guía: Instituto Mexicano del seguro Social
<b>Conflicto de interés</b>	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
<b>Actualización</b>	Fecha de publicación de la actualización: 16/03/2017. Esta guía será actualizada nuevamente cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación de la actualización.

<sup>1</sup> Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía se puede contactar al CENETEC-Salud a través de su portal <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuáles son los signos y síntomas que presentan los niños con Mucopolisacaridosis tipo I?
2. ¿Cuáles son los auxiliares diagnósticos útiles para confirmar el diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I en niños?
3. ¿Cómo se clasifica la Mucopolisacaridosis tipo I en los niños?
4. ¿Cuál es el tratamiento médico que deben recibir los niños con Mucopolisacaridosis tipo I?
5. ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento de reemplazo enzimático en niños con Mucopolisacaridosis tipo I?
6. ¿Cuáles son las complicaciones que se pueden presentar con el tratamiento de reemplazo enzimático en niños Mucopolisacaridosis tipo I?
7. ¿Cuáles son las indicaciones para el retiro del tratamiento de reemplazo enzimático en niños con Mucopolisacaridosis tipo I?
8. ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones del trasplante de médula ósea en niños con Mucopolisacaridosis tipo I?

## 3. ASPECTOS GENERALES

### 3.1. Justificación

La Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) forma parte de las enfermedades de depósito lisosomal, se encuentra en el grupo de las enfermedades raras dado que su prevalencia se estima entre 0.69 y 3.8 /100000 nacidos vivos. El Registro Internacional de enfermos de MPS I en el año 2009 contaba con 891 pacientes 1 registrados (Cuadro 1) (Muenzer J, 2009), con base en este registro se sabe que, el 46.6% de los pacientes se encuentran en Europa y Oriente Medio, el 35.1% en América del Norte, el 14.9% en América Latina, y el 3,4% en la región Asia Pacífico. Existen tres variantes clínicas siendo el Síndrome de Hurler el más grave, el Síndrome de Hurler-Scheie de gravedad intermedia y el Síndrome de Scheie el más leve. El Síndrome de Hurler se presenta en el 57% de los casos, el Síndrome de Hurler-Scheie en el 23% y el Síndrome de Scheie en el 20% (D'Aco K, 2012).

La MPS I es una enfermedad que afecta a varios órganos y sistemas, produce deterioro clínico progresivo que llega a incapacitar completamente al niño. Las modalidades de tratamiento de esta entidad se asocian con riesgos graves para la salud y alto costo socioeconómico (de Ru MH, 2011).

La intervención temprana y el manejo multidisciplinario, permiten ofrecer en forma oportuna la sustitución enzimática y el trasplante de células hematopoyéticas, para limitar el deterioro multisistémico que invariablemente acompaña a la enfermedad, con el fin último de mejorar la calidad y la expectativa de vida. (Muenzer J, 2004, Martins MH, 2009 y Sánchez-Suárez AL, 2014).



## 3.2. Actualización del Año 2010 al 2016

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El **Título**:

- Título desactualizado: **Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en Edad Pediátrica**
- Título actualizado: **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en Edad Pediátrica**
- La actualización en Evidencias y Recomendaciones se realizó en:
  - **Diagnóstico**
  - **Tratamiento**

### 3.3. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

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 **primero, segundo y tercer niveles** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Realizar diagnóstico oportuno a los niños con Mucopolisacaridosis tipo I**
- **Realizar abordaje multidisciplinario para el diagnóstico de los niños con Mucopolisacaridosis tipo I**
- **Iniciar tratamiento multidisciplinario oportuno a los niños con Mucopolisacaridosis tipo I**
- **Establecer criterios de inicio, mantenimiento y suspensión de la terapia enzimática de sustitución**
- **Proporcionar consejo genético a los padres del niño con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo I**

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, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

### 3.4. Definición

La Mucopolisacaridosis tipo I es una enfermedad autosómica recesiva de depósito lisosomal, que se produce por el déficit de la enzima  $\alpha$ -L-iduronidasa. Los niños con esta alteración no son capaces de degradar los glucosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato, por lo que éstos se acumulan en los lisosomas, ocasionando deterioro progresivo de varios órganos y sistemas. (Aguirre-Rodríguez FJ, 2014, Jameson E, 2016).

El gen afectado en la Mucopolisacaridosis se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 4. Las mutaciones observadas en el gen de la  $\alpha$ -Liduronidasa corresponden a: W402X, Q70X, P533R, R89Q, L218P, A327P y A75T (Sedán A. 2013).

La MPS I se ha clasificado de acuerdo al fenotipo y al grado de afectación de los diferentes órganos y sistemas en:

- Síndrome de Hurler – Grave
- Síndrome de Hurler-Scheie - Intermedia/ moderada
- Síndrome de Schei - Atenuada

Aunque en la actualidad el fenotipo es conocido como de espectro continuo es decir inicia con manifestaciones leves las cuales en el tiempo se agravan. Sin embargo lo que se observa es que el fenotipo atenuado no afecta en ningún momento el sistema nervioso central y el fenotipo grave presenta afectación importante y progresiva del sistema nervioso central (Aguirre-Rodríguez FJ, 2014).

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **NICE**.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

**Evidencia**




**Recomendación**



**Punto de buena práctica**



En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	<b>Ia</b> <b>Shekelle</b> <i>Matheson S, 2007</i>





## 4.1. Diagnóstico

### 4.1.1. Factores de Riesgo

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Se consideran factores de riesgo para la presencia de MPS I las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antecedente de hermano con diagnóstico de certeza de MPS I</li> <li>▪ Endogamia</li> <li>▪ Consanguinidad</li> <li>▪ Antecedentes de infecciones recurrentes de oído y de vías respiratorias</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2011</i></p>
	<p>Para investigar los factores de riesgo se deberá realizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Historia clínica completa</li> <li>▪ Exploración física integral</li> <li>▪ Árbol genealógico</li> <li>▪ Somatometría</li> <li>▪ Registro iconográfico</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2011</i></p>

### 4.1.2. Signos y Síntomas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Las alteraciones físicas en los niños con MPS I se presentan con más frecuencia y en grado variable en los siguientes órganos y sistemas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cara</li> <li>• Boca</li> <li>• Aparato Respiratorio</li> <li>• Sistema nervioso central y periférico</li> <li>• Sistema músculo-esquelético</li> <li>• Aparato Cardiovascular</li> <li>• Oídos</li> <li>• Ojos</li> <li>• Aparato gastrointestinal y pared abdominal</li> <li>• Piel</li> </ul> <p>(Cuadro 2)</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Muenzer J, 2009</i> <i>Martins MH, 2009</i> <i>Matheus GM, 2004</i></p>

	<p>La MPS I en su forma grave se manifiesta desde los dos meses de edad y la forma moderada entre los 3 y 8 años de vida.</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Bay L, 2008</i></p>
	<p>Se puede sospechar la presencia de MPS I en niños ante la presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores y del oído</li> <li>• Hernia umbilical o inguinal</li> <li>• Giba dorsal baja</li> </ul> <p>Estas anomalías pueden detectarse en los primeros meses de vida, incluso antes de que sean evidentes las alteraciones cráneo-faciales.</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Bay L, 2008</i></p>
	<p>La MPS I en su forma grave (Síndrome de Hurler) se manifiesta desde los dos meses de edad con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en el desarrollo psico-motor</li> <li>• Facies tosca (hurleriana)</li> <li>• Infecciones recurrentes de oído y tracto respiratorio superior</li> <li>• Rigidez articular</li> <li>• Hernia: umbilical e inguinal</li> <li>• Hepatoesplenomegalia</li> <li>• Macrocefalia con protuberancia frontal</li> <li>• Cardiomiopatía</li> </ul>	<p><b>4 NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Bay L, 2008</i></p>
	<p>La MPS I en su forma moderada (Síndrome de Hurler-Scheie se manifiesta entre los 3 y 8 años de edad con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disostosis múltiple</li> <li>• Rigidez articular</li> <li>• Talla baja</li> <li>• Opacidad corneal</li> <li>• Hipoacusia</li> <li>• Valvulopatía cardíaca</li> <li>• Retraso psicomotor leve</li> <li>• Contracturas</li> <li>• Cifosis</li> <li>• Macrocefalia con protuberancia frontal</li> </ul>	<p><b>4 NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Bay L, 2008</i></p>




Cuando un niño presente los signos y síntomas antes mencionados se deberá sospechar la presencia de MPS I.

**D  
NICE**  
Aguirre-Rodríguez FJ, 2014




### 4.1.3. Auxiliares Diagnósticos.

#### 4.1.3.1. Actividad enzimática

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO						
	<p>EL diagnóstico definitivo de MPS I se realiza al encontrar actividad baja de la <math>\alpha</math>-L-iduronidasa en fibroblastos o leucocitos.</p> <p>El estudio molecular confirma el diagnóstico.</p>	<p><b>3 NICE</b> Sánchez-Suárez AL, 2014 González-Meneses LA, 2010</p>						
	<p>La <math>\alpha</math>-L-iduronidasa es una hidrolasa lisosómica que cataliza la hidrólisis de los residuos <math>\alpha</math>-L-idurónicos terminales del dermatán sulfato y heparán sulfato. La reducción o ausencia de la actividad de <math>\alpha</math>-L-iduronidasa produce acumulación de glucosaminoglucanos dermatán sulfato y heparán sulfato, en varios órganos y tejidos.</p>	<p><b>1+ NICE</b> Wraith JE, 2014</p>						
	<p>Todas las variedades de MPS I tienen actividad enzimática muy baja, por lo que no se puede usar la actividad enzimática residual para predecir el fenotipo de la enfermedad.</p>	<p><b>4 NICE</b> Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</p>						
	<p>De acuerdo al porcentaje de actividad de la enzima <math>\alpha</math>-L-iduronidasa se puede sospechar o tener la certeza que se trata de MPS I:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Actividad enzimática</th> <th>Criterio diagnóstico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;10%</td> <td>Sugestiva</td> </tr> <tr> <td>entre 1 y 2%</td> <td>Certeza</td> </tr> </tbody> </table>	Actividad enzimática	Criterio diagnóstico	<10%	Sugestiva	entre 1 y 2%	Certeza	<p><b>3 NICE</b> González-Meneses LA, 2010</p>
Actividad enzimática	Criterio diagnóstico							
<10%	Sugestiva							
entre 1 y 2%	Certeza							
	<p>En los niños con signos y síntomas sugestivos de MPS I, con o sin factores de riesgo para esta, se deberá determinar la actividad de la <math>\alpha</math>-L-iduronidasa.</p>	<p><b>A NICE</b> Wraith JE, 2014 <b>D NICE</b> Sánchez-Suárez AL, 2014 González-Meneses LA, 2010</p>						

	<p>Se recomienda cuantificar la actividad enzimática de una segunda enzima lisosomal como control de calidad de la muestra.</p> <p>Se deben interpretar los resultados con los valores de referencia de cada laboratorio.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i></p>
---	---	---

#### 4.1.3.2. Determinación de Glucosaminoglucanos



	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Los mucopolisacáridos denominados glucosaminoglucanos (GAG), son componentes esenciales del tejido conectivo que proporciona soporte estructural, e intervienen en la regulación y comunicación celular.</p> <p>Los GAG son azúcares compuestos principalmente de sulfatos, que alternan con el ácido urónico y residuos de hexosamina, que forman unidades de proteínas específicas del núcleo dentro de macromoléculas complejas llamadas proteoglicanos.</p> <p>Los lisosomas son organelos celulares que están implicados en la degradación de estos grandes proteoglicanos. El proceso de degradación requiere de varias hidrolasas. La deficiencia de cualquiera de estas hidrolasas da como resultado la enfermedad denominada Mucopolisacaridosis. En la MPS tipo I hay deficiencia de la enzima <math>\alpha</math>-L-iduronidasa que produce incapacidad de los lisosomas degradar específicamente dos GAG: dermatán sulfato y heparán sulfato.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i></p>
	<p>La determinación de glucosaminoglucanos (heparán y dermatán sulfato) en orina es una prueba útil pero inespecífica para el diagnóstico de la MPS I por presentar resultados falsos negativos, especialmente si la orina está diluida (densidad urinaria &lt; 1.015 g/ml).</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Muenzer J, 2009</i> <i>Coppa GV, 2015</i></p>
	<p>En los casos que exista dificultad para realizar la cuantificación enzimática y se tengan datos clínicos compatibles con MPS I y excreción elevada de GAG (heparán y dermatán sulfato) en orina, se podrá considerar sospecha alta de que el paciente presente MPS I.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Muenzer J, 2009</i></p>





<b>R</b>	En los pacientes con MPS I confirmada por medio de la cuantificación de la actividad enzimática de $\alpha$ -L-Iduronidasa o por estudio molecular, se deberá realizar determinación de GAG (heparán y dermatán sulfato) en orina, para valorar su comportamiento después de iniciar la TRE. (Cuadro 3)	<b>D NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Muenzer J, 2009</i>
<b>R</b>	Después del inicio de la TRE se deberán cuantificar los GAG, se debe observar la disminución paulatina y sostenida de estos en la orina.	<b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Gabrielli O, 2016</i>



#### 4.1.3.3. Estudio Genético

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
<b>E</b>	<p>La Mucopolisacaridosis Tipo I es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica la <math>\alpha</math>-L-iduronidasa (IDUA) localizada en el cromosoma 4p16.3. Se extiende aproximadamente 19 kb y contiene 14 exones. Un intrón de 566 pb separa los dos primeros exones le sigue una gran intrón de aproximadamente 13 kb. Los últimos 12 exones están agrupados dentro de 4,5 kb. IDUA codifica una proteína precursora de 653 aminoácidos, que está glicosilada y luego se procesan para la forma madura.</p> <p>Hasta la fecha, se han reportado 222 variaciones de esta enfermedad que incluyen variaciones de cambio de sentido / sin sentido, deleción e inserción, y variantes de corte y empalme (Base de datos del Genoma Humano Mutación-HGMD).</p>	<b>3 NICE</b> <i>Tebani A, 2016</i>
<b>E</b>	Se cree que las diferentes variedades de presentación de la MPS I están relacionada principalmente al gran número de mutaciones diferentes en el gen IDUA que codifica la $\alpha$ -L-iduronidasa.	<b>2+ NICE</b> <i>Clarke LA, 2009</i>



	<p>Los alelos patológicos de la MPS I muestran variación étnica significativa. Las mutaciones genéticas más comunes en los caucásicos son p.W402X y p.Q70X.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i></p>
	<p>En general, los pacientes que tienen dos alelos (tipo nonsense) presentan un fenotipo grave de MPS I.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Los pacientes con mutaciones puntuales que afectan a la pauta de lectura (tipo missense) suelen presentar fenotipo atenuado.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Otros sujetos con los alelos p.R89Q o c.678-7g-a (IVS 5-7g-a) asociados a una mutación nula (tipo null) suelen presentar fenotipo atenuado.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Shapiro EG, 2015</i></p>
	<p>Se han descrito múltiples polimorfismos en el gen IDUA que parecen influir sobre el fenotipo clínico en presencia de un alelo patológico.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Shapiro EG, 2015</i></p>
	<p>En los pacientes con actividad enzimática de la <math>\alpha</math>-L-iduronidasa en porcentaje de sospecha o certeza para MPS I, se deberá realizar estudio genético y molecular.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i> <i>Tebani A, 2016</i> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Los padres de un paciente con MPS I se consideran con riesgo de recurrencia de otro caso de MPS I en los embarazos sucesivos.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Bay L, 2008</i></p>
	<p>Se deberá ofrecer consejo genético a las parejas en riesgo de procrear un hijo con MPS I, es decir los que tienen el antecedente de un hijo con MPS I.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Bay L, 2008</i></p>



	<p>El diagnóstico prenatal de MPS I en las parejas en riesgo (antecedente de hijo con MPS I), se puede realizar mediante la determinación enzimática de alfa L-iduronidasa en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis</li> <li>• Cultivo de biopsia de vellosidades coriales</li> <li>• Sangre de cordón umbilical</li> </ul> <p>La mayor certeza diagnóstica se ofrece cuando en la familia se han identificado las mutaciones y éstas son intencionadamente buscadas en los futuros embarazos.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Bay L, 2008</i> <i>Muenzer J, 2009</i></p>
	<p>El diagnóstico prenatal de MPS I no modifica las indicaciones terapéuticas usadas en la actualidad, cabe señalar que la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriales y la toma de muestra de sangre in útero son procedimientos que requieren de personal médico altamente especializado debido a la complejidad técnica de los procedimientos, ya que ponen en peligro a la madre gestante y su hijo in útero; por lo que no son procedimientos rutinarios.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
	<p>Para hacer diagnóstico de portador, debe hacerse genotipificación familiar. Sin embargo, no se recomienda realizar la genotipificación en forma rutinaria.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Gabrielli O, 2016</i></p>
	<p>No se recomienda realizar pruebas de escrutinio para MPS I en los recién nacidos, porque es una enfermedad de muy baja incidencia.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>


#### 4.1.3.4. Estudios Complementarios

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>El niño con diagnóstico confirmado o sospecha de MPS I deberá ser valorado en forma integral.</p> <p>Se recomienda que se le realicen por lo menos los siguientes estudios de laboratorio y gabinete.</p> <p><b>Laboratorio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biometría hemática</li> <li>• Química sanguínea</li> <li>• Proteínas totales, albúmina, globulina</li> <li>• Perfil de lípidos, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad</li> <li>• Enzimas hepáticas y musculares :TGO, TGP</li> <li>• Fosfatasa alcalina</li> <li>• CPK ( total y MB)</li> <li>• Ácido úrico</li> <li>• Examen general de orina</li> </ul> <p><b>Gabinete</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de: tórax, cráneo, senos paranasales y lateral de cuello</li> <li>• Serie ósea</li> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Ultrasonido abdominal</li> <li>• Resonancia magnética de cráneo en casos seleccionados</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Martins MH, 2009</i></p>
	<p>El o los médicos tratantes deberán solicitar la realización de los auxiliares diagnósticos de acuerdo a las manifestaciones clínicas y la comorbilidad que presente cada niño.</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>



#### 4.1.4. Diagnóstico Diferencial

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El diagnóstico diferencial de la MPS I podría plantearse o subdividirse en tres grupos de posibilidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Displasias óseas que son parecidas a las que caracteriza a la forma clásica de MPS I</li> <li>• Diferentes tipos de MPS</li> <li>• Dentro de la propia MPS I con sus formas graves, intermedias y atenuadas</li> </ul>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p><b>Displasias óseas</b></p> <p>Hay que realizar un diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Todas las displasias óseas que cursen con disostosis múltiple. En estos grupos de enfermedades no suele asociarse hepatoesplenomegalia, y además los niveles de excreción de GAG son normales</li> <li>• Deficiencia múltiple de sulfatasas (DMS). Los pacientes con DMS presentan disminución de la actividad de las sulfatasas, incluida la I2S. La actividad normal de otras sulfatasas, como la arilsulfatasa A y B, permite realizar el diagnóstico diferencial</li> <li>• Oligosacaridosis y mucopolisacaridosis. En estas patologías la excreción de GAG en la orina es normal o esta levemente aumentada, y las oligosacaridosis presentan un aumento de oligosacaridos. El diagnóstico específico depende del patrón de oligosacaridos y sialooligosacaridos excretados</li> </ul>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>




	<p><b>Otros tipos de MPS</b></p> <p>Inicialmente, la similitud fenotípica respecto a la facies obliga a realizar diagnóstico diferencial entre Las diferentes formas de MPS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MPS II o síndrome de Hunter. Presenta la misma composición de GAG en la orina. La presencia en la MPS I de opacidades corneales es un signo importante en el diagnóstico diferencial de MPS I y II</li> <li>• MPS III o síndrome de San filippo. Presenta diferente composición de GAG en la orina (heparan sulfato exclusiva), menor afectación osteoarticular y afectación neurológica progresiva y grave</li> <li>• MPS IV presenta grave disostosis sin retraso mental, macrocefalia e hipoplasia de odontoides, la MPS VI en la variante clásica presenta mayor repercusión en la estatura, la displasia es más grave y se observa grave alteración odontológica</li> </ul>	<p><b>3 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p><b>Dentro de la MPS I</b></p> <p>Una vez establecido el diagnóstico de MPS I, es indispensable establecer la gravedad de la enfermedad para conocer el pronóstico y las posibilidades de tratamiento.</p> <p>El momento de la aparición de los síntomas como sordera, niveles de GAG urinarios, el genotipo y la actividad enzimática residual son variables que en conjunto conducen al diagnóstico específico de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hurler (grave)</li> <li>• Hurler-Scheie (moderada)</li> <li>• Scheie (leve)</li> </ul>	<p><b>3 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

	<p>En niños con sospecha de MPS I realizar intencionadamente diagnóstico diferencial con otras enfermedades de depósito lisosomal, displasias óseas y entre las diferentes variedades de MPS I.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
---	---	---

## 4.2. Tratamiento

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Hasta el momento no existe tratamiento curativo para MPS I.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Existen dos modalidades de tratamiento con indicaciones muy precisas, que ofrecen beneficio limitado en algunas variedades de MPS I:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)</li> <li>• Trasplante de Médula Ósea (TCH)</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

## 4.2.1. Terapia de Reemplazo Enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>La Terapia de Reemplazo Enzimático se realiza con la administración de Laronidasa que es una variante polimórfica de la <math>\alpha</math>-L-iduronidasa humana la cual se obtiene por medio de tecnología de ADN recombinante.</p>
<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Sánchez-Suárez AL, 2014</i></p>	
	<p>La laronidasa restaura la actividad enzimática lo suficiente para hidrolizar el sustrato y evitar su acumulación.</p>
<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>D'Aco K, 2012</i> <i>Sánchez-Suárez AL, 2014</i></p>	
	<p>En una revisión sistemática se encontró que la evidencia actual del uso de laronidasa como TRE en pacientes con MPS I es limitada ya que hasta el momento solo se cuenta con un ensayo clínico controlado con tamaño de muestra pequeño, en total se incluyeron en el estudios 45 pacientes con MPS I en su variedad atenuada de los cuales el 84% tienen Síndrome de Hurler-Scheie y 16% Síndrome de Scheie), el cual compara la administración de laronidasa contra placebo.</p> <p>El estudio reportó que la TRE con laronidasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la capacidad del paciente para caminar</li> <li>• Reduce la excreción de glucosaminoglucanos anormales (un tipo de molécula de carbohidrato) en la orina</li> <li>• Reduce los eventos de apnea durante el sueño</li> </ul> <p>Hasta la fecha continúan siendo necesarios estudios con tamaño de muestra y metodología adecuadas para conocer la efectividad y seguridad de la laronidasa, así como evaluar el impacto en la calidad de vida a largo plazo.</p>
<p><b>1+</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i></p>	





El estudio de extensión de la fase tres de un ensayo clínico controlado que compara la laronidasa contra placebo en niños con MPS I variedad atenuada reporta los hallazgos del seguimiento a 3.5 años de 40 pacientes niños y adultos que recibieron al menos el 80% de las infusiones programadas.

Encontraron mejoría en:





- Los niveles urinarios de glucosaminoglicanos disminuyeron en las primeras 12 semanas
  - El volumen del hígado disminuyó en el primer año.
  - El valor predicho de la capacidad vital forzada se mantuvo estable, con una pendiente lineal de  $-0,78$  puntos porcentuales por año
  - La distancia recorrida en 6 min aumentó  $31,7 \pm 10,2$  metros en los primeros 2 años, con una ganancia final de  $17,1 \pm 16,8$  metros.
  - Mejoras en la apnea / hipopnea, con disminución de  $7,6 \pm 4,5$  eventos por hora entre los pacientes con la línea de base significativa apnea del sueño.
  - La flexión del hombro aumento de  $17,4 \pm 3,6$  ° fue más rápido durante los primeros 2 años
  - Índice de discapacidad valorado con el cuestionario de evaluación de salud mostro disminución de  $0,31 \pm 0,11$  lo que significa una mejora clínicamente significativa en las actividades de la vida diaria, esta fue gradual y sostenida a lo largo del período de tratamiento
  - Disminución de la hepatoesplenomegalia
  - Mejora la talla y el peso
- No se reportaron cambios en:
- La opacidad corneal
  - No previene la progresión de opacidad corneal
  - No previene la progresión del daño en el disco óptico
  - La progresión de la valvulopatía

**2+**  
**NICE**

*Clark LA, 2009*

**4**  
**NICE**

*Gabrielli O, 2016*




	<p>Las reacciones secundarias presentadas en el momento de la perfusión de laronidasa que se reportaron en el estudio de extensión de la fase tres fueron las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un paciente que experimentó una reacción anafiláctica</li> <li>• El 53% de los pacientes presentaron reacciones leves</li> <li>• Las reacciones se resolvieron fácilmente</li> <li>• Las reacciones secundarias disminuyeron después de un periodo de 6 meses de tratamiento con la TRE</li> <li>• Un paciente murió como resultado de una infección respiratoria relacionada con el tratamiento</li> <li>• El 93% de los pacientes que recibieron laronidasa desarrollaron anticuerpos IgG</li> <li>• El 29% de los pacientes se encontraron seronegativos en la última medición del reporte de seguimiento a 3,5 años</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>2+</b> <b>NICE</b></p> <p><i>Clark LA, 2009</i></p>
	<p>Se deberá valorar la administración de laronidasa en los pacientes con MPS I confirmada con la variante fenotípica Hurler-Scheie que fue la variedad más frecuente en el estudio de extensión con el 84% de los pacientes incluidos.</p> <p>Continúan siendo necesarios estudios de seguimiento con mayor número de muestra y metodología adecuada, para establecer la seguridad, eficacia y la implicación en la calidad de vida del paciente con MPS I que recibe la laronidasa.</p>	<p style="text-align: center;"><b>C</b> <b>NICE</b></p> <p><i>Clark LA, 2009</i></p>
	<p>Aunque en el estudio de extensión del uso de laronidasa contra placebo se incluyeron pacientes con la variedad fenotípica Scheie, estos solo representaron el 16% de la muestra (7 pacientes), no se cuenta con evidencia suficiente que sustente la pertinencia o no de administrar TRE a los pacientes con MPS I fenotipo Scheie.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Punto de buena práctica</b></p>
	<p>Estudios de reportes de casos sugieren que el inicio de la TRE debe ser lo más temprano posible, incluso sin saber la variedad de MPS I que se trate.</p>	<p style="text-align: center;"><b>3</b> <b>NICE</b></p> <p><i>Gabrielli O, 2016</i></p>









Por el momento, con la evidencia disponible no es posible recomendar o no la administración temprana de la TRE, es decir antes del inicio de los síntomas que hasta el momento son los que determinan la variedad de MPS I de la cual es portador el paciente.

**Punto de buena práctica**


#### 4.2.1.1. Dosis y Frecuencia de Administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>En el año 2003 La Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos de América y La European Medicines Agency (EMA) en Europa aprobaron la laronidasa para su uso en pacientes con MPS I, en México la COFEPRIS autorizó la importación de la laronidasa en el año 2006 el mismo fin.</p>	<p><b>1+ NICE</b></p> <p>EMA, 2003 FDA, 2003</p>
	<p>En un estudio de fase cuatro, treinta y tres pacientes con MPS I recibieron uno de los siguientes regímenes de dosificación:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 100 U/kg IV cada semana (dosis recomendada),</li> <li>2) 200 U/kg IV cada semana</li> <li>3) 200 U/kg IV cada 2 semanas</li> <li>4) 300 U/kg IV cada 2 semanas</li> </ol> <p>Se encontró que en el grupo 1 (dosis recomendada) hubo un menor número de pacientes que experimentaron Reacciones Adversas al Medicamento (RAM) y Reacciones Asociadas a la Perfusión (RAP). Las RAP fueron similares a las observadas en otros estudios clínicos.</p>	<p><b>1+ NICE</b></p> <p>EMA, 2016 FDA, 2016</p>
	<p>Aldurazyme ya no es un medicamento huérfano. Fue originalmente designado medicamento huérfano el 14 de febrero de 2001. Aldurazyme fue retirado del registro comunitario de medicamentos huérfanos en junio de 2013 al final del período de 10 años de exclusividad comercial.</p>	<p><b>1+ NICE</b></p> <p>EMA, 2016</p>

	<p>La dosis aprobada de laronidasa y que se usa actualmente es de 0.58 mg/kg/cada semana o 100 UI/kg/cada semana, Esta dosis es la que ofrece la máxima reducción de glucosaminoglicanos urinarios con la proporción riesgo/ beneficio más favorable comparada con la dosis bisemanal de 1.26 mg/kg (200 UI/kg).</p> <p>Los autores de este estudio consideran que un régimen de 1.26 mg/kg bisemanal podría ser una alternativa aceptable y conveniente para los pacientes, particularmente aquellos con dificultad para recibir infusiones semanales. Sin embargo, los efectos a largo plazo de este régimen alterno son desconocidos por lo que deberán investigarse.</p>	<p><b>1+</b> <b>NICE</b> <i>Wraith JE, 2014</i> <i>Giugliani R, 2009</i></p>
	<p>La frecuencia de la administración de la laronidasa se determinó a partir de estudios in vitro en cultivo de fibroblastos en modelos en los se usaron perros con Mucopolisacaridosis tipo I, a partir de los cuales se observó que la vida media celular de la laronidasa es de 5 días.</p>	<p><b>1+</b> <b>NICE</b> <i>Clarke LA, 2009</i> <i>Jameson E, 2016</i></p>
	<p>Se revisaron cuatro documentos con la finalidad de investigar la dosis de laronidasa recomendada por diferentes expertos en MPS I, se encontró que los cuatro se ajustan a la dosis recomendada por la EMA y la FDA que se basan a su vez en el estudio de Giugliani R, 2009, detallado anteriormente donde la dosis recomendada de laronidasa para pacientes con MPS I es 0.58 mg/kg/cada semana (100 UI/kg/cada semana). Considerando que diferentes dosis y frecuencia de aplicación podrían ser otra opción para la administración de laronidasa, sin embargo no se cuenta con la evidencia suficiente sobre los efectos a largo plazo del régimen que se propone de doble dosis de aplicación cada dos semanas.</p>	<p><b>1+</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre RA, 2014</i> <i>Giugliani R, 2012</i> <i>Martins AM, 2009</i> <i>Valayannopoulos V, 2013</i></p>

	<p>Se encontraron documentos de revisión sobre el tratamiento de la MPS I en los cuales no se hace referencia a dosis y frecuencia de aplicación diferentes a la recomendada por la FDA y la EMA que se basan para su recomendación en un ensayo clínico controlado.</p>	<p><b>1+ NICE</b> Giugliani R, 2012 <b>2+ NICE</b> Noh H, 2014 Wang RY, 2011 <b>3 NICE</b> Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2013</p>
	<p>La evidencia disponible hasta el momento recomienda que la dosis de laronidasa debe ser de 0.58 mg/kg/cada semana o 100 UI/kg/cada semana</p>	<p><b>A NICE</b> Wraith JE, 2014</p>
	<p>La dosis de laronidasa recomendada es 100 UI/k/cada semana; se recomienda que la dosis se ajuste entre una semana y otra con la finalidad de utilizar viales completos, es decir que la dosis entre estas dos semanas debe sumar 200 UI/kg, con la finalidad de evitar el desperdicio de la enzima sobrante.</p>	<p><b>D NICE</b> Wraith JE, 2014</p>

#### 4.2.1.2. Indicaciones de la Terapia de Reemplazo Enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>Grupos de expertos en el tratamiento de pacientes con MPS I han consensuado los criterios para inicio de TRE (Cuadro 4), quienes además de las características propias de la enfermedad consideran para el inicio de la TRE la condición individual del paciente y el ámbito socioeconómico de su país.</p> <p>Los criterios indispensables para el inicio de la TRE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico confirmado por medio de la determinación de actividad enzimática y estudio genético</li> <li>• Sin daño neurológico</li> <li>• Con sintomatología que se conoce mejora con la TRE</li> <li>• Evaluación del grupo multidisciplinario</li> </ul>	<p><b>1+ NICE</b> Wraith JE, 2014 Giugliani R, 2014 <b>4 NICE</b> Martins MH, 2009 Australian Government. Life Saving Drugs Programme, 2015</p>



Iniciar TRE con laronidasa a los pacientes con MPS I con las siguientes condiciones:

- Diagnóstico confirmado por medio de la determinación de actividad enzimática y estudio genético
- Sin daño neurológico
- Evaluación del grupo multidisciplinario
- Fechas programadas en la que se valoraran los signos y síntomas que motivaron el inicio de la TRE.
- Que el paciente presente al menos una de las siguientes manifestaciones que se conoce mejoran con la TRE:
  - a) Enfermedad respiratoria obstructiva
    - Apnea/hipoapnea del sueño
    - Niños menores de 17 años más de un evento; adultos más de 5 eventos
    - Más de dos episodios de desaturación severa (< 80 %) durante todo el estudio nocturno
    - Saturación promedio nocturna de oxígeno < 92% en niños y < 85% en adultos
  - b) Enfermedad respiratoria restrictiva
    - Confirmada por una CVF menor del 80% del valor predicho para la talla
  - c) Disfunción miocárdica
    - Fracción de eyección menor del 56%; (rango normal 56-78%)
    - Reducción de la fracción shortening < 25% (rango normal 25-46%)
  - d) Daño osteoarticular
    - Restricción del rango de movilidad mayor de 15 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas codos o manos
    - Contracturas que limitan la independencia en actividades de la vida diaria.


**A  
NICE**

*Wraith JE, 2014  
Giugliani R, 2014*


**D  
NICE**

*Martins MH, 2009  
Australian Government.  
Life Saving Drugs  
Programme, 2015*


#### 4.2.1.3. Criterios para No iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Los grupos de expertos a nivel internacional consideran que con las siguientes condiciones no se debe iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Lactancia</li> <li>• Muerte inminente</li> <li>• Pacientes con MPS I Hurler</li> <li>• Pacientes con MPS I Scheie</li> <li>• Expectativa de vida menor de 6 meses independientemente de la causa</li> <li>• Necesidad de ventilación mecánica</li> <li>• Comorbilidad que ponga en riesgo la vida y que el pronóstico a largo plazo no sea influenciado por la TRE</li> </ul> <p>(Cuadro 5)</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b></p> <p>Australian Government. Life Saving Drugs Programme, 2015 Martins MH, 2009</p>

#### 4.2.1.4. Criterios de Continuidad de la Terapia de Reemplazo Enzimático



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Los grupos de expertos a nivel internacional consideran que en presencia de las siguientes condiciones debe continuar la Terapia de Reemplazo Enzimático:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El paciente MPS I Hurler-Scheie debe mostrar mejoría o estabilización de los siguientes parámetros clínicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desordenes del sueño</li> <li>- Test de función respiratoria</li> <li>- Fracción de eyección o shortening</li> <li>- Contracturas articulares (requiere estabilidad o reducción del número de articulaciones afectadas así como signos de mejoría en contracturas articulares basados en mediciones tradicionales.</li> </ul> </li> <li>• Adherirse al protocolo de prescripción del medicamento</li> <li>• Adherirse a los estudios de seguimiento de respuesta al tratamiento</li> </ul> <p>(Cuadro 6)</p>	<p><b>A</b> <b>NICE</b></p> <p>Wraith JE, 2014</p> <p><b>D</b> <b>NICE</b></p> <p>Australian Government. Life Saving Drugs Programme, 2015</p>

#### 4.2.1.5. Criterios para Suspender la Terapia de Reemplazo Enzimático


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<div data-bbox="253 999 391 1131" style="float: left; margin-right: 10px;">  </div> <p>Los grupos de expertos en el manejo de pacientes con MPS I consideran que en presencia de alguna de las siguientes condiciones se debe suspender la TRE:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando no se alcancen los objetivos terapéuticos esenciales.</li> <li>• Disminución de la expectativa de vida</li> <li>• Reacciones adversas por la administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático (choque anafiláctico)</li> <li>• Comorbilidad que pone en peligro la vida del paciente</li> <li>• Disminución de la expectativa de vida</li> <li>• Desarrollo de afección neurológica grave o dificultad grave para el aprendizaje.</li> <li>• Condición médica que razonablemente pueda comprometer la respuesta de la Terapia de Reemplazo Enzimático.</li> <li>• Falta de apego al protocolo de infusiones, debe cumplir al menos con 90% de sus infusiones</li> <li>• Evidencia de progresión de la enfermedad determinada por deterioro de la función respiratoria o movilidad articular, en ausencia de enfermedad que requiera tratamiento específico</li> <li>• Cuando el paciente o tutor legal solicite el retiro de la Terapia de Reemplazo Enzimático</li> </ul> <p>(Cuadro 7)</p>	<p style="text-align: center;"><b>A</b> <b>NICE</b> <i>Wraith JE, 2014</i></p> <p style="text-align: center;"><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i> <i>Australian Government. Life Saving Drugs Programme, 2015</i> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Shapiro EG, 2015</i></p>





#### 4.2.1.6. Terapia de Reemplazo Enzimático antes del Trasplante de Células Hematopoyéticas



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La terapia de reemplazo enzimático puede ser utilizada antes y alrededor del momento del trasplante de Médula Ósea (TCH), que es ahora el tratamiento estándar de oro para el síndrome de Hurler (grave) en pacientes diagnosticados antes de los dos años y medio de edad.	<b>1+</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i> <i>Wraith JE, 2014</i>
	Pacientes con MPS I fenotipo Hurler que fueron evaluados por el comité de trasplantes y que van a recibir TCH deberán recibir Terapia de Reemplazo Enzimático antes del trasplante. La TRE deberá continuar hasta que se confirme que el trasplante fue exitoso. Si se concluye que el TCH no es exitoso se recomienda suspender el TRE.  (Cuadro 8)	<b>A</b> <b>NICE</b> <i>Jameson E, 2016</i> <i>Wraith JE, 2014</i>





#### 4.2.1.7. Administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Modo de aplicación de la laronidasa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis de 0,58 mg /kg cada semana</li> <li>• El riTCH de infusión: es creciente, hasta un máximo de 200 µg/kg/h. La infusión total se administra en 4horas.</li> <li>• Intravenosa</li> <li>• Se requiere consentimiento informado para el inicio de TRE.</li> <li>• La infusión se calcula de acuerdo al peso corporal del paciente</li> <li>• Se recomienda el uso de antipiréticos y/o antihistamínicos 60 minutos antes de la infusión</li> </ul>	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>D'Aco K, 2012</i>


	<p>La presentación de la laronidasa es en viales estériles de uso único, que contienen 5 mL de solución con 2.9 mg de laronidasa. Una vez calculada la dosis de acuerdo al peso corporal del paciente, esta será diluida en 100 ml de solución salina al 0.9%, sí. El paciente pesa menos de 20 kg o en 250 ml de la misma solución sí, el peso de paciente es mayor de 20 kg.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>D'Aco K, 2012</i></p>
	<p>Si el paciente pertenece al fenotipo MPS I Hurler, o si la detección de la enzima ha sido nula, deben tomarse precauciones específicas, dada la mayor probabilidad de generación de anticuerpos IgE. En las primeras 4-6 dosis de infusión, para minimizar el riesgo de reacción anafiláctica se iniciará la perfusión de la enzima a 2 UI/kg/h y se irá aumentando gradualmente cada 15 minutos hasta un máximo de 43 UI/kg/h. Se aumentará también el tiempo total de infusión hasta 6 horas. Se recomienda vigilar al paciente, por lo menos una hora después de la infusión.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>




#### 4.2.1.8. Efectos Secundarios de la Terapia de Reemplazo Enzimático





EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El 93% de los pacientes desarrolló anticuerpos IgG contra laronidasa, que guardaban una correlación inversa con los niveles de GAG en orina.</p> <p>Los pacientes que presentan anticuerpos en los primeros meses de tratamiento desarrollan posteriormente un fenómeno de tolerancia con disminución de la IgG después de 2 años de tratamiento.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Algunas reacciones asociadas a la perfusión pueden ser graves, incluidas: fallo respiratorio, broncoespasmo y bradicardia; pudiendo aparecer hasta 3 horas después de suspendida la perfusión intravenosa. Se recomienda instaurar pre medicación con antipiréticos y/o antihistamínicos.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>






	<p>La mayor incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión del medicamento se produce entre la 4.<sup>a</sup> y 6.<sup>a</sup> infusión y suelen desaparecer con la premedicación y el enlentecimiento de la velocidad de infusión. Los más frecuentes son fiebre, rash cutáneo, sensación de ahogo o dificultad respiratoria. Habitualmente no son graves y no suelen obligar a la suspensión del tratamiento.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>González-Meneses LA, 2010</i></p>
	<p>En los pacientes que presentan una afectación grave preexistente de las vías respiratorias altas deberán ser controlados cuidadosamente ya que se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión. En los pacientes con enfermedad aguda subyacente se ve incrementado el riesgo de reacciones asociadas a la perfusión.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>En caso de presentar reacción adversa, disminuir la velocidad de infusión a la mitad o a un cuarto de la dosis total. Se recomienda uso de esteroide en caso de reacción adversa.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El paciente con MPS I que presente infección de vías aéreas superiores agudas asociadas con fiebre se sugiere no aplicar la TRE.</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>

#### 4.2.2. Trasplante de Células Hematopoyéticas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
 <p>El primer tratamiento de MPS I Hurler con trasplante de células hematopoyéticas (TCH) se realizó en 1980. El TCH se ha realizado en más de 500 pacientes con resultados alentadores. Se considera que el Trasplante de Células Hematopoyéticas provenientes de la médula ósea o del cordón umbilical es efectivo porque consigue reemplazar los macrófagos deficientes en enzima por otros macrófagos nuevos (células de Kupffer, pulmonares, esplénicas, adenoides, amígdalas, peritoneales y microglía), que aportan una cantidad suficiente de enzima a otras células y tejidos por el fenómeno de corrección cruzada.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

	<p>El TCH con lleva riesgos considerables propios del procedimiento lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos este procedimiento. Sin embargo, en los últimos años, la mortalidad relacionada con el trasplante se ha reducido.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El origen de las células hematopoyéticas puede ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Médula ósea</li> <li>• Células de cordón umbilical</li> <li>• Sangre periférica</li> </ul> <p>Es útil determinar la actividad de la enzima alfa L iduronidasa del potencial donador. Se ha demostrado que la efectividad del TCH es atribuible a la cantidad de enzima que puede transferirse de células hematopoyéticas derivadas de la médula ósea del donante, a la deficiente en los tejidos del receptor lo que conduce a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rápida reducción de GAG en amígdalas, conjuntiva, líquido cefalorraquídeo</li> <li>• Desaparición o reducción de hepatoesplenomegalia, del fenotipo facial, de la rigidez articular, de los episodios de apnea del sueño</li> <li>• En pacientes más jóvenes, puede estabilizar el CD/CI</li> <li>• Mejora la opacidad corneal y el edema del nervio óptico, secundario probablemente a la reducción de la presión intracraneana</li> <li>• El efecto de TCH en función de la retina es inconsistente, y la degeneración progresiva ocurre</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Muenzer J, 2009</i></p>
	<p>Un análisis retrospectivo multicentrico de 217 pacientes con MPS I sometidos a TCH con una mediana de seguimiento de 9.2 años, busco los factores que determinan los resultados a largo plazo en los diferentes órganos y sistemas encontrando que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La prontitud del TCH y la función cognitiva son los mejores predictores del resultado del TCH</li> <li>• Niños con una edad menor de 12 meses presentan los mejores resultados</li> <li>• Niños con determinación basal de CD/CI mayor de 70 frente presentaron menor daño cognitivo</li> <li>• Niños con determinación basal de CD/CI menor de 70, desarrollaran deterioro cognitivo grave</li> </ul>	<p><b>2+</b> <b>NICE</b> <i>Aldenhoven M, 2015</i></p>


	<p>Los resultados en las manifestaciones ortopédicas mostraron que la gran mayoría de los pacientes tenía evidencia de complicaciones ortopédicas pre-TCH y a pesar del trasplante varias progresaron durante el seguimiento y requirieron de intervenciones quirúrgicas.</p> <p>Se observó también en este estudio la presencia de insuficiencia aórtica en el 46,5% y mitral el 10,1%pre-TCH con progresión de la misma posterior al trasplante.</p> <p>En conclusión el TCH no mejora las lesiones ortopédicas y cardíacas.</p>	<p><b>2+</b> <b>NICE</b> <i>Aldenhoven M, 2015</i></p>
	<p>Un estudio realizado en 7 pacientes MPS I fenotipo Hunter sometidos a TCH mostró que existe un mayor riesgo de complicaciones pulmonares y cardíacas después del trasplante. Por lo que los autores postulan que la administración de laronidasa pre-TCH y post-TCH disminuye la carga de GAG en órganos viscerales y mejora la respuesta al TCH.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Sauer M, 2009</i> <i>Tolar J, 2008</i></p>
	<p>Se identifican como factores de riesgo para falla del TCH que el niño presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía</li> <li>- Apnea</li> <li>- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias</li> <li>- Necesidad de oxígeno suplementario</li> </ul>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Sauer M, 2009</i> <i>Tolar J, 2008</i></p>
	<p>Los pacientes con MPS I sometidos a TCH, que presentan resultados más favorables tienen las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico oportuno ( menor de 1 año)</li> <li>• Edad del momento del trasplante (menor de 1 año con CD/CI ≤ a 70)</li> <li>• El uso de TRE antes y después de TCH se asocia con mejora de los resultados cognitivos</li> </ul>	<p><b>C</b> <b>NICE</b> <i>Aldenhoven M, 2015</i> <b>D</b> <b>NICE</b> <i>Tolar J, 2008</i></p>



	<p>En términos globales, la tasa de supervivencia libre de eventos tras un TCH de donante familiar idéntico a los 2 años es de 55-90% y a los 5 años de 33-62%, según varias series.</p> <p>El pronóstico tras un TCH de donante no familiar fue significativamente peor, y muy malo tras un trasplante haloidéntico. La supervivencia tras el primer trasplante en las últimas series se encuentra entre el 85-100% de los pacientes, y el porcentaje de supervivientes injertados tras el primer TCH oscila entre un 56 y un 100.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El TCH está indicado cuando se confirma el diagnóstico de MPS I fenotipo Hurler (grave) antes de los dos años de edad, que no presente deterioro neurológico. (Cuadro 9)</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Muenzer J, 2009</i> <i>de Ru MH, 2011</i></p>
	<p>El TCH no deberá realizarse a pacientes con MPS I tipo Hurler que sean mayores de dos años de edad porque no ofrece mayores ventajas que la laronidasa y se incrementa el riesgo reacciones desfavorables propias del trasplante, que pueden llevar al paciente a la muerte.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Muenzer J, 2009</i> <i>de Ru MH, 2011</i></p>
	<p>La indicación para realizar el TCH deberá ser resultado del consenso del grupo interdisciplinario que evalúa al paciente, el cual determinará el protocolo de manejo del paciente con MPS I variedad Hurler y del TCH.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Muenzer J, 2009</i></p>
	<p>Antes de indicar el TCH se deberá evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condición médica del paciente</li> <li>• Potencial toxicidad del régimen relacionado con el TCH</li> <li>• El CD/CI.</li> <li>• Condición del sistema nervioso central</li> <li>• Evaluación neuroradiológica</li> </ul>	<p><b>C</b> <b>NICE</b> <i>Aldenhoven M, 2015</i> <b>D</b> <b>NICE</b> <i>Shapiro EG, 2015</i> <i>Sauer M, 2009</i></p>

### 4.3. Evaluación y Seguimiento Multidisciplinario


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con MPS I debe ser realizado por un grupo multidisciplinario.	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i>
	Se recomienda que en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con MPS I intervengan por lo menos las siguientes disciplinas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiología</li> <li>• Ortopedia y Rehabilitación</li> <li>• Otorrinolaringología</li> <li>• Neumología</li> <li>• Neurología</li> <li>• Psiconeurología</li> <li>• Genética</li> <li>• Oftalmología</li> <li>• Gastroenterología</li> </ul>	<b>Punto de Buena Práctica</b>

#### 4.3.1. Cardiología

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El cardiólogo realizara evaluación al momento del diagnóstico de MPS I y después cada 12 meses, para buscar intencionadamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiomiopatía hipertrófica</li> <li>• Pericardio engrosado</li> <li>• Disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo</li> <li>• Valvulopatías: engrosamiento de válvulas y aparato subvalvular con insuficiencia y/o estenosis valvular mitral y/o tricuspídea</li> <li>• Infiltración de arterias renales, que lleva a una hipertensión arterial sistémica</li> <li>• Infiltración a coronarias, que se traduce en isquemia y cardiomiopatía dilatada</li> <li>• Infiltración del sistema de conducción produciendo arritmias</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> </ul>	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <b>D</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i>



	<p>Al niño recién diagnosticado con MPS I se le realizara:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Ecocardiografía MB, Doppler color</li> </ul>	<p><b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Se recomienda adoptar las siguientes medidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis de endocarditis sólo si hay antecedentes de endocarditis previa o si el paciente es portador de prótesis valvular</li> <li>• Tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria al síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño y de la hipertensión arterial sistémica</li> <li>• La enfermedad valvular (mitral y aórtica) podría ser útil la colocación de prótesis valvular</li> </ul>	<p><b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

### 4.3.2. Ortopedia



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>El ortopedista especializado en la atención de niños con MPS I realizara una evaluación al inicio de la TRE y después cada 12 meses en las cuales evaluara la movilidad articular en actividades cotidianas de</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hombro,</li> <li>• Codo</li> <li>• Rodilla</li> </ul> <p>Debe medir el desempeño físico</p> <p>Aplicará la escala de CHAQ que evalua: vestirse, aseo personal, alimentarse, desplazarse, actividad física cotidiana.</p> <p>Solicitará lo siguientes estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serie ósea</li> <li>• Densitometría ósea, columna (lumbar)</li> <li>• Radiografía de columna dorso lumbar</li> </ul>	<p><b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p> <p><b>D NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i></p> <p><b>D NICE</b> <i>Cimaz R, 2006</i></p>



<b>R</b>	Es recomendable realizar electromiografía con maniobras de exploración específicas, en pacientes con daño neurológico y síndrome del túnel del carpo.	<b>4 NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i> <b>4 NICE</b> <i>Cimaz R, 2006</i>
<b>E</b>	Las alteraciones óseas y articulares, así como sus complicaciones pueden determinar el curso clínico.  Las malformaciones que se aprecian con más frecuencia son: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertebrales, cifosis, escoliosis, cifoescoliosis, inestabilidad de la columna cervical</li> <li>• Genu valgo</li> <li>• Displasia de cadera</li> <li>• Síndrome del túnel del carpo</li> </ul>	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
<b>R</b>	Las intervenciones quirúrgicas ortopédicas son recomendados para corregir las deformidades y aumentar la calidad de vida de los pacientes.	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
<b>E</b>	Todos los pacientes con MPS I variedad Hurler desarrollarán lesiones progresivas que pueden no ser evidentes hasta la aparición de la giba lumbar característica a los 6-14 meses de edad	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
<b>E</b>	La mayoría de los huesos presentará un defecto de osificación (disostosis múltiple). Esta displasia ósea y sus complicaciones ortopédicas persisten a pesar del TCH.	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
<b>E</b>	Las intervenciones quirúrgicas. Para MPS I, II, IV, VI y VII en la que se ve destacada participación musculoesquelética, pueden requerir la realización de cirugías ortopédicas para corregir las deformidades y aumentar la calidad de vida de los pacientes.	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
<b>E</b>	Los pacientes van a requerir múltiples cirugías y a pesar de ello, se producirán limitaciones musculoesqueléticas.	<b>4 NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>






	<p>Las indicaciones para la cirugía ortopédica variarán en función de la clínica. Existe indicación de tratamiento quirúrgico en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Las cifosis mayores de 70°</li> <li>• Escoliosis mayores de 50°</li> <li>• En presencia de compresión medular</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>Las caderas pueden presentar un aplanamiento del acetábulo que provocará una subluxación, por lo que se recomienda la combinación de una osteotomía con reposición ósea y una osteotomía de fémur para reducir el valgo del cuello femoral.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El genu valgo de las rodillas puede requerir cirugía si el ángulo tibio-femoral es mayor de 15°.</p> <p>Las restricciones de la dorso-flexión del pie se deberán tratar con cirugía para alargar el tendón de Aquiles.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El síndrome del túnel del carpo se desarrolla en la mayoría de los pacientes con formas atenuadas de MPS I. La clínica típica de dolor nocturno, hormigueo y disestesias aparecerá cuando el daño producido en el nervio sea ya muy importante y la velocidad de conducción nerviosa ya esté muy alterada.</p> <p>La pérdida de habilidades manuales es la característica más importante, así como su deformidad en garra.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El ortopedista especializado en la atención de pacientes con MPS I evaluará la pertinencia de realizar tratamiento quirúrgico en presencia de sintomatología propia del síndrome del túnel del carpo.</p> <p>Deberá informar a los familiares del paciente que pueden presentarse recurrencia de los síntomas después del tratamiento quirúrgico.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

### 4.3.3. Rehabilitación




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La rehabilitación articular mediante movilización articular activa y pasiva, hidroterapia y extensión de las articulaciones pequeñas de manos y pies, ayudará a mejorar la capacidad de movilidad articular y la fuerza muscular.	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
	La terapia ocupacional también desempeña un papel en el mantenimiento de la motricidad fina en las manos.  Debe evitarse la terapia agresiva de movilización de la columna vertebral por el riesgo de mielopatía.	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>

### 4.3.4. Otorrinolaringología



EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las manifestaciones supragóticas más comunes en MPS I se desarrollan debido a las anomalías craneales y espinales (por ejemplo, puente nasal aplanado, cuello corto, epiglotis alta, anomalías mandibulares, vértebras cervicales anormales, depósito de glucosaminglucanos en la boca, nariz y garganta.	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Kenneth IB, 2012</i>
	Las manifestaciones orales incluyen hiperplasia gingival, edema de la mucosa, secreciones mucosas espesas y alteraciones de la apertura de la boca. La rinosinusitis crónica y otitis media crónica, se pueden producir deterioro auditivo y la rinosinusitis puede contribuir a la obstrucción de la vía aérea superior en el sueño.	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <b>3</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i>






	<p>El almacenamiento de los GAG, también puede causar aumento de tamaño de la lengua, adenoides y/o amígdalas, con consiguiente colapso de la vía aérea, lesiones en las paredes faringolaringeas. En casos extremos, el tejido excesivo en las aritenoides, cartílagos y los pliegues ariepiglóticos, pueden prolapsar en la laringe de entrada, provocando estridor y compromiso de la vía aérea.</p> <p>Contribuyendo a complicaciones de las vías respiratorias superiores. La voz puede ser disfónica.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Gabrielli O, 2016</i> <i>Berger KI, 2013</i></p>
	<p>La obstrucción laríngea generalmente se agrava por la presencia de abundantes secreciones.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Gabrielli O, 2016</i> <i>Berger KI, 2013</i></p>
	<p>Se recomienda que el otorrinolaringólogo realice la primera evaluación al momento del diagnóstico y después cada 12 meses.</p> <p>Realizara</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica completa</li> <li>• Valoración otoscópica con fibra óptica</li> <li>• Rinofaringolaringoscopia</li> <li>• Timpanograma</li> <li>• Audiogramas en pacientes cooperadores</li> <li>• Ppolisomnografía</li> <li>• Audiometría</li> <li>• Potenciales evocados auditivos del tronco cerebral</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>En los pacientes con MPS I las manifestaciones de oídos, nariz y garganta se encuentran dentro de las que se presentan con mayor frecuencia.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i></p>
	<p>La pérdida de audición, es común MPS I grave, se correlaciona con la gravedad de la enfermedad somática.</p> <p>La pérdida de la audición resulta de la infección del oído medio frecuente por disfunción de la trompa de Eustaquio, causados por el almacenamiento de GAG dentro de la orofaringe, disostosis de la cadena de huesecillos del oído medio , la cicatrización de la membrana timpánica y daños en el octavo nervio.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Gabrielli O, 2016</i></p>






<b>E</b>	<p>La presencia de Síndrome de Apnea o Hipopnea Obstructiva del Sueño (SAHOS) secundario a obstrucción de vía aérea superior es el hallazgo más frecuente, con una prevalencia que oscila entre 40-90%.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Santos S,2011</i></p>
<b>E</b>	<p>Los resultados de la adenoamigdalectomía son inconstantes en pacientes con mucopolisacaridosis, la calidad de la función respiratoria a corto y mediano plazo es variable. Debido a que la enfermedad progresa, la traqueotomía o el uso de ventilación no invasiva puede ser necesario.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <b>4</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2011</i></p>
<b>R</b>	<p>En los pacientes que persisten con SAHOS después de la adenoamigdalectomía o en quienes no sea posible realizarla, se deberá proporcionar apoyo inhala terapéutico.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i></p>
<b>E</b>	<p>Los pacientes que cursan con obstrucción severa de la vía aérea superior, pueden verse beneficiados transitoriamente con cirugía de adenotonsilectomía, teniendo en cuenta que la infiltración de glucosaminoglucanos recidiva.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>Pal AR, 2015</i></p>
<b>R</b>	<p>Es sabido que hoy una de las mejores alternativas para el tratamiento de las apneas obstructivas es el uso de generadores de flujo, con CPAP o BiPAP, dependiendo del grado y severidad de las mismas y si se asocia a apneas de origen central, situación que es frecuente en los pacientes con MPS.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>Pal AR, 2015</i></p>
<b>R</b>	<p>En los casos que no se pueda instalar un soporte ventilatorio, a través de una interface nasal, o en eventos de urgencia relacionados a una falla en el destete después de alguna cirugía, la traqueotomía debe ser planteada como una buena alternativa, considerando que es un procedimiento no libre de complicaciones.</p>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>Pal AR, 2015</i> <i>Santos S, 2011</i></p>
<b>E</b>	<p>Un estudio del grupo de Jhon y colaboradores, mostró que 85% de los pacientes con MPS presentaba algún grado de apnea obstructiva del sueño sin existir alguna relación entre los aspectos clínicos sugerentes de apnea y los hallazgos del polisomnograma, sugiriendo que este estudio debe practicarse en forma precoz. La gravedad de la MPS I se relaciona con la frecuencia y gravedad de las apneas</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>González-Meneses LA, 2010</i> <i>Nashed A, 2009</i></p>

	Se recomienda realizar evaluaciones audiológicas y polisomnografía cada 12 meses.	<b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
	Es necesario efectuar un ajuste individualizado de la presión así como la reevaluación periódica de la misma con registro polisomnografico.	<b>Punto de buena práctica</b>
	La graduación adecuada de CPAP o BiPAP se realiza con el paciente hospitalizado por varios días, para lograr la graduación ideal, ya que muchas veces en la valoración por consulta externa no es posible lograrlo con exactitud.	<b>Punto de buena práctica</b>



### 4.3.5. Neumología

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Los pacientes con MPS I presentan las siguientes alteraciones respiratorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumopatía restrictiva</li> <li>• Neumopatía obstructiva</li> <li>• Hipertensión pulmonar</li> <li>• Trastornos del sueño</li> </ul> <p>Las manifestaciones restrictivas, se presentan por deformidad de la caja torácica, enfermedad pulmonar intersticial además de restricción por compresión abdominal, debida a la hepato-esplenomegalia.</p>	<b>3 NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>González-Meneses LA, 2010</i>
	<p>Con el objetivo de detectar oportunamente enfermedad pulmonar restrictiva u obstrucción de la vía aérea y detectar la apnea obstructiva del sueño se recomienda valoración clínica neumológica básica al momento del diagnóstico de la MPS I y después cada 12 meses con los siguientes estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía de tórax</li> <li>• Oximetría diurna-nocturna</li> <li>• Polisomnografía</li> <li>• Prueba de caminata de 6 minutos</li> </ul>	<b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Berger KI, 2013</i> <i>González-Meneses LA, 2010</i>

	<p>Las manifestaciones de neuropatía obstructiva son el resultado de la limitación del flujo aéreo, por estrechez de la vía aérea y la presencia de traqueobroncomalacia que puede conducir a la obstrucción aguda o colapso</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>González-Meneses LA, 2010</i></p>
	<p>Las manifestaciones restrictivas la enfermedad pulmonar restrictiva está dada por alteraciones en la caja torácica ya sea por aplastamientos vertebrales, sobre todo las lumbares o las deformidades propias asociadas en las costillas (articulaciones condrocostales rígidas, costillas más horizontales y escoliosis, cifosis, xifoescoliosis o pectum carinatum).</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Berger KI, 2013</i> <i>González-Meneses LA, 2010</i></p>
	<p>La afectación del parénquima pulmonar y la hipoxia, determinan la disminución de la función pulmonar ocasionando frecuentes episodios de déficit de oxígeno y reducción de la capacidad residual funcional, desarrollando hipertensión pulmonar.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Escribano-Montaner J. 2004</i></p>
	<p>La sintomatología es propia de una enfermedad pulmonar restrictiva y se caracteriza por:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tos que suele ser seca y se detecta en el 75% de los casos</li> <li>• Disnea de esfuerzo progresiva</li> <li>• Intolerancia al ejercicio</li> <li>• Taquipnea</li> <li>• Fallo de medro y pérdida de peso</li> </ul> <p>Los datos más relevantes a la exploración física son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estertores crepitantes</li> <li>• Acropaquía</li> </ul> <p>Aunque no están presentes en todos los casos.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Escribano-Montaner J. 2004</i></p>
	<p>Se recomienda hacer espirometría y caminata de 6 minutos sólo en pacientes cooperadores.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>


	<p>En la radiografía de tórax los patrones radiológicos predominantemente son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intersticiales (75%)</li> <li>• Mixtos (13%)</li> <li>• Alveolares (8%)</li> </ul> <p>En estos casos, la hipoxemia y los cambios estructurales en el pulmón contribuyen a incrementar la presión arterial pulmonar; sin embargo no se encuentra bibliografía que reporte casos asociados a mucopolisacaridosis.</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Escribano-Montaner J. 2004</i></p>
	<p>La saturación de oxígeno es normal en la enfermedad leve, pero a medida que progresa aparece de saturación nocturna; la hipercapnia no suele detectarse hasta los últimos estadios de la enfermedad.</p>	<p><b>3 NICE</b> <i>Escribano-Montaner J. 2004</i></p>
	<p>La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un problema hemodinámico que puede resultar en graves problemas de morbilidad y mortalidad, incluyendo en el lado derecho insuficiencia cardíaca repentina y muerte.</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Guoi SJ, 2015</i></p>
	<p>La hipoxia es un factor clave encontrado en células de músculo liso (PASMC) proliferación de pequeñas arterias intrapulmonares e inducir la afluencia de células inflamatorias en el pulmón, la liberación de numerosos mediadores que controlan la remodelación de vasos pulmonares. Sin embargo, los mecanismos precisos por los cuales la hipoxia la exposición produce la proliferación PASMC siguen siendo mal entendidos.</p>	<p><b>4 NICE</b> <i>Guoi SJ, 2015</i></p>
	<p>Se valorara la posibilidad de ventilación mecánica domiciliaria, la invasiva (VMI) como no invasiva (VMNI).</p>	<p><b>C NICE</b> <i>Chiner E, 2014</i></p>






	<p>El manejo de las secreciones respiratorias es muy importante, ya que muchos pacientes, particularmente cuando descienden los flujos de tos, precisan la aplicación de técnicas manuales o asistidas para el manejo de secreciones, técnicas de tos asistida (manual o mecánica) y aspiración mecánica de secreciones.</p>	<p><b>C</b> <b>NICE</b> <i>Chiner E, 2014</i></p>
	<p>Se deberá de valorar en conjunto con Ortopedia pediátrica, el tórax restrictivo, para determinar la afectación pulmonar.</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>

#### 4.3.6. Neuropsicología


EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>La habilidad cognitiva es un marcador funcional utilizado para identificar la gravedad de la enfermedad en pacientes con MPS I. La habilidad cognitiva impactará en los resultados a largo plazo, en los logros académicos, habilidades cotidianas y calidad de vida.</p>	<p><b>3</b> <b>NICE</b> <i>Shapiro EG, 2015</i></p>
	<p>Para evaluar la habilidad cognitiva en pacientes con MPS I deberán emplearse las siguientes escalas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Para pacientes menores de 2 años 6 meses: escala de desarrollo Battele.</li> <li>• Para pacientes mayores de 2 años 6 meses: WPPSI (escala Wechsler de inteligencia para los niveles preescolar y primaria )</li> <li>• Ambos instrumentos se encuentran validados para niños mexicanos (Cuadro 10)</li> </ul>	<p><b>D</b> <b>NICE</b> <i>Shapiro EG, 2015</i> <i>SSA, 2013</i></p>
	<p>La evaluación neuropsicológica del nivel cognitivo lo debe realizar un neuropsicólogo o un psicólogo clínico capacitado para realizar una interpretación neuropsicológica de la escala de desarrollo o la escala de inteligencia.</p>	<p><b>Punto de buena práctica</b></p>

	<p>Un panel de expertos considera que para evaluar el desarrollo se use la escala de Battelle en español, ya que es la prueba diagnóstica más adecuada para niños mexicanos debido a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estandarización en español con un porcentaje alto de población de origen mexicano</li> <li>• Permite la evaluación desde el primer mes de vida</li> <li>• La escala Battelle cuenta con categorías diagnósticas del desarrollo según el valor de cociente de desarrollo, incluyendo las siguientes categorías:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso leve del desarrollo cociente= 70-79</li> <li>- Retraso leve del desarrollo cociente= 69-45</li> </ul> </li> </ul> <p>(Cuadro 11)</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> SSA, 2013</p>
---	---	---




#### 4.3.7. Gastroenterología

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>En los pacientes con MPS I las alteraciones gastrointestinales y de pared abdominal que se presentan con masa frecuencia son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatoesplenomegalia</li> <li>• Diarrea crónica</li> <li>• Hernia inguinal/umbilical recidivantes</li> </ul>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Martins MH, 2009</i> <i>Muenzer J, 2009</i></p>
	<p>Con el inicio y mantenimiento de la TRE disminuye la hepatoesplenomegalia.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>
	<p>El gastroenterólogo valorara al paciente con MPS I al momento del diagnóstico y después cada 12 meses.</p>	<p><b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i></p>

### 4.3.8. Inmunizaciones

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Se recomienda aplicar el esquema de inmunizaciones de acuerdo a la edad y al estado clínico del paciente con MPS I.	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Soliman I, 2007</i>

### 4.4. Referencia a Centro Especializado en Enfermedades Lisosomales

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	<p>Criterios de referencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedente de un hijo afectado por MPS I</li> <li>• Sospecha clínica</li> <li>• Confirmación diagnóstica</li> </ul>	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <i>Bay L, 2008</i>
	Un paciente con sospecha o de MPS I, deberá enviarse a un centro especializado en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad, debido a que el inicio temprano de los cuidados especiales de estos pacientes puede mejorar claramente su pronóstico.	<b>D</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
	<p>Los pacientes con MPS I en TRE se enviarán a un centro especializado en el manejo de pacientes con MPS I, en presencia de alguna de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Reacción adversa grave a la administración de Laronidasa como: <ul style="list-style-type: none"> <li>• aumento de la presión arterial sistémica</li> <li>• incremento de la frecuencia cardiaca</li> <li>• disminución de la saturación de oxígeno</li> <li>• dificultad respiratoria</li> <li>• anafilaxia</li> </ul> </li> <li>2. Falta de respuesta al tratamiento manifestada por: <ul style="list-style-type: none"> <li>• tamaño hepático y esplénico</li> <li>• estado cardiovascular</li> <li>• obstrucción de vía aérea superior</li> <li>• velocidad de crecimiento</li> <li>• deterioro neurológico</li> </ul> </li> </ol>	<b>4</b> <b>NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i> <b>4</b> <b>NICE</b> <i>Bay L, 2008</i>

	Ante datos de reacción adversa y/o falta de respuesta a la TRE, se requiere su envío a un centro hospitalario especializado en tratamiento de niños con MPS I.	<b>D NICE</b> <i>Aguirre-Rodríguez FJ, 2014</i>
--	--	--


## 4.5. Asesoría Genética

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Los padres de un paciente con MPS I se consideran con riesgo para recurrencia de otro caso, por lo que se debe ofrecer consejo genético.	<b>4 NICE</b> <i>Bay L, 2008</i>
	Se recomienda brindar asesoramiento genético a la familia, sobre todo en padres jóvenes que tienen posibilidad de futuros embarazos.	<b>D NICE</b> <i>Sánchez-Suárez AL, 2014</i>
	Por ser una enfermedad genética recesiva, la pareja con antecedente de un hijo con MPS I, en cada embarazo posterior tiene el 25% de posibilidad de tener otro hijo afectado.	<b>3 NICE</b> <i>Sánchez-Suárez AL, 2014</i>
	<p>Se sugiere dar la siguiente información:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La MPS I es una enfermedad genética que afecta por igual a niños y a niñas</li> <li>• Su causa es por mutación de ambas copias (paterna y materna) del gen de la enzima iduronidasa, lo cual origina una proteína no funcional, por lo que se acumulan mucopolisacáridos en varios órganos del paciente (considera el nivel cultural de los padres para usar lenguaje entendible para ellos)</li> <li>• Cada uno de los padres de un paciente se consideran portador obligado, de una de la dos mutaciones que causan la enfermedad en su hijo(a). Los portadores no manifiestan la enfermedad</li> <li>• Las dos mutaciones en un paciente pueden ser distintas o idénticas sobre todo si ambos padres tienen parentesco o provienen de poblaciones endogámicas</li> </ul> <p>Se deberá usar lenguaje sencillo para que los padres comprendan lo dicho.</p>	<b>Punto de Buena Práctica</b>

## 4.6. Evaluación Nutricional

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	No hay evidencia científica de que una la enfermedad sea modificada por una dieta particular, ni que la diarrea en los pacientes remita con apoyo de una dieta específica.	<b>4 NICE</b> <i>The Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases InC, 2016</i>
	El soporte nutricional adecuado es imprescindible para los pacientes en cualquier estadio de su enfermedad.	<b>4 NICE</b> <i>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria, 2015</i>
	La dieta deberá cubrir las necesidades calóricas, vitamínicas y minerales. En caso de dificultad para la deglución se deberá valorar el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía.	<b>D NICE</b> <i>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria, 2015</i>
	Al niño con MPS I deberá realizarse evaluación nutricional por médico y nutriólogo quienes darán orientación sobre la adecuada nutrición.	<b>D NICE</b> <i>The Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases InC, 2016</i>
	Deberán realizarse estudios formales relacionados con nutrición de los pacientes con MPS I, especialmente en los niños que se encuentran en desarrollo.	<b>Punto de Buena Práctica</b>

## 4.7. Manejo Psicológico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El apoyo psicológico es necesario tanto para el paciente como para su familia.	<b>D NICE</b> <i>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria, 2015</i>

<b>R</b>	En los primeros años de los niños son relevantes las medidas de atención temprana dirigidas al desarrollo psicomotor para obtener la máxima capacidad de desarrollo del niño.	<b>D NICE</b> <i>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria, 2015</i>
<b>R</b>	El paciente y la familia deben adaptarse a las diferentes etapas del proceso y estar preparados para afrontar la fuerte carga sanitaria, familiar y social que generan estas enfermedades.	<b>D NICE</b> <i>Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria, 2015</i>

## 4.8. Cuidados Paliativos

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
<p data-bbox="253 1016 391 1152"><b>R</b></p> <p data-bbox="431 848 1057 947">Los cuidados paliativos son cualquier forma de atención médica y tratamiento que disminuye la gravedad de los síntomas de la enfermedad.</p> <p data-bbox="431 982 1057 1047">La meta es prevenir y aliviar el sufrimiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes.</p> <p data-bbox="431 1083 1057 1182">Se debe brindar el apoyo inhalo terapéutico suficiente, ya que estos pacientes tienen afección respiratoria importante.</p> <p data-bbox="431 1218 1057 1316">Se debe enseñar al paciente y a los familiares cercanos el manejo del duelo por la pérdida de la salud y en el futuro cercano la vida del paciente.</p>	<p data-bbox="1224 1001 1292 1062"><b>D NICE</b></p> <p data-bbox="1081 1068 1443 1167"><i>The Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases InC, 2016</i></p>
<p data-bbox="253 1497 391 1633"><b>R</b></p> <p data-bbox="431 1350 1057 1480">Cuando el tratamiento curativo no es una opción, se deben proporcionar cuidados paliativos al niño con una enfermedad que conlleva una vida limitada.</p> <p data-bbox="431 1516 1057 1785">Este apoyo abarca aspectos como el descanso, acciones sobre los síntomas y apoyo en momentos de dolor y aflicción. Los niños con MPS I necesitan muchos cuidados personales que requieren una gran cantidad de tiempo, como la alimentación, la higiene personal, esto afecta la dinámica familiar por lo que se requiere atención por un experto en tanatología.</p>	<p data-bbox="1224 1472 1292 1533"><b>D NICE</b></p> <p data-bbox="1081 1539 1443 1669"><i>Asociación de las Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados, 2012</i></p>

## 5. ANEXOS

### 5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

#### Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **Español e Inglés**
- Documentos publicados los últimos **5 años**
- Documentos enfocados **Diagnóstico y Tratamiento**

#### 5.1.1. Estrategia de búsqueda

##### 5.1.1.1. Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica** en PubMed. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSH. Se utilizaron los términos **mucopolysaccharidosis type I, diagnosis y**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio **59** resultados, de los cuales se utilizaron **34** documentos para la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
((("mucopolysaccharidosis i"[MeSH Terms] OR "mucopolysaccharidosis i"[All Fields] OR "mucopolysaccharidosis type i"[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("2011/07/07"[PDat] : "2016/07/04"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]))	59

**AlgoriTCH de búsqueda:**

1. mucopolysaccharidosis i [Mesh]
2. Diagnosis [subheading]
3. Therapy [Subheading]
4. #1 OR #2 OR #3
5. #1 And #7
6. 2011[PDAT]: 2016[PDAT]
7. Humans [MeSH]
8. #5 and # 7
9. English [lang]
- 10.Spanish [lang]
- 11.#7 OR # 10
- 12.#10 AND # 11
- 13.#15 AND #12
- 14.infant - adolescent [MesSH]
- 15.# 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR
- 16.#5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#14) and #16

**5.1.1.2. Segunda Etapa**

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica**. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

SITIOS WEB	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
<b>NGC</b>	0	0
<b>TripDatabase</b>	0	0
<b>NICE</b>	0	0
<b>AHRQ</b>	0	0
<b>SIGN</b>	0	0
<b>Total</b>	0	0



## 5.2. Escalas de Gradación

### NIVELES DE EVIDENCIA PARA ESTUDIOS DE TERAPIA POR NICE\*\*

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
<b>1++</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
<b>1+</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
<b>1-</b>	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
<b>2++</b>	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
<b>4</b>	Opinión de expertas/os

\*Los estudios con un nivel de evidencia con signos “-” no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación,. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

\*\*National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidelines Development methods. Guideline Development Methods-Chapter 7: Reviewing and grading the evidence. London: NICE update March 2005. The guidelines manual 2009.

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN PARA ESTUDIOS DE TERAPIA (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
<b>A</b>	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población blanco; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados.
<b>B</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población blanco y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o evidencia que pueda extrapolarse de estudios calificados como 1++ o 1+
<b>C</b>	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
<b>D</b>	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal
<b>D(BPP)</b>	Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía.

### 5.3. Cuadros o figuras

**Cuadro 1. Registro Internacional de pacientes con Mucopolisacaridosis por región**

Registro Internacional de pacientes con Mucopolisacaridosis tipo I		
Región	País	Número de pacientes
Europa y Medio Oriente (415 pacientes = 47%)	Bélgica	9
	República Checa	11
	Dinamarca	5
	Francia	63
	Alemania	28
	Hungría	2
	Irlanda	9
	Italia	26
	Países bajos	37
	Noruega	1
	Polonia	20
	Portugal	5
	Rusia	1
	Arabia Saudita	2
	Eslovaquia	1
	España	25
	Suecia	4
	Turquía	3
	Reino Unido	163
	América del Norte (313 pacientes = 35%)	Canadá
Estados Unidos de América		259
América Latina (133 pacientes = 15%)	Argentina	17
	Brasil	82
	Chile	7
	Colombia	6
	México	20
	Venezuela	1
Asia Pacífico (30 pacientes = 3%)	Australia	1
	Japón	8
	Corea	13
	Nueva Zelanda	1
	Singapur	1
	Taiwán	6

Fuente: D'Aco K. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. Eur J Pediatr. 2012 Jun;171(6):911-9.

**Cuadro 2. Signos y Síntomas en Niños con Mucopolisacaridosis**

<b>Signos y Síntomas en Niños con Mucopolisacaridosis</b>			
<b>Órgano o sistema</b>	<b>Alteración</b>	<b>Órgano o sistema</b>	<b>Alteración</b>
Cara	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facies tosca (infiltrada)</li> <li>- Frente prominente</li> <li>- Puente nasal ancho y deprimido</li> <li>- Fosas nasales anchas</li> <li>- Labios gruesos</li> <li>- Pabellón auricular engrosado</li> <li>- Sinofridia</li> </ul>	Oídos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rinorrea</li> <li>- Sialorrea</li> <li>- Hipertrofia adenoamigdalina</li> <li>- Rinitis crónica</li> <li>- Sinusitis crónica</li> <li>- Otitis media serosa</li> <li>- Otitis media crónica</li> <li>- Hipoacusia progresiva conductiva, sensorial o mixta</li> <li>- Sordera</li> </ul>
Boca	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrofia gingival</li> <li>- Oligodoncia</li> <li>- Malposición dental</li> <li>- Diastema</li> <li>- macroglosia</li> </ul>		
Aparato Respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ronquido y respiración ruidosa</li> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva</li> <li>- Síndrome sinubronquial</li> <li>- Hiperreactividad bronquial</li> <li>- Apnea del sueño</li> </ul>	Aparato Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Soplo</li> <li>- Disnea</li> <li>- Dolor precordial</li> <li>- Segundo ruido reforzado</li> <li>- Miocardiopatía hipertrófica</li> <li>- Valvulopatías</li> <li>- Hipertensión arterial sistémica</li> <li>- Enfermedad coronaria</li> </ul>
Sistema nervioso central y periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retraso psicomotor</li> <li>- Hipertensión endocraneana</li> <li>- Hidrocefalia</li> <li>- Compresión radicular con manifestaciones sensitivas, motoras o ambas</li> <li>- Síndrome del túnel del carpo</li> <li>- Dificultad en la marcha</li> <li>- Limitación de movimientos</li> </ul>	Ojos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de la agudeza visual</li> <li>- Papiledema</li> <li>- Glaucoma</li> <li>- Atrofia del nervio óptico</li> <li>- Degeneración pigmentaria de la retina</li> <li>- Opacidad corneal</li> <li>- Ceguera</li> </ul>
Sistema músculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuello corto</li> <li>- Geno valgo</li> <li>- Contracturas articulares</li> <li>- Limitación de los arcos de movilidad hombros y rodilla</li> <li>- Mano en garra</li> <li>- Tórax ancho y corto</li> <li>- Disostosis múltiple</li> <li>- Xifosis dorsolumbar (t11, t12, l1, l2)</li> <li>- Escoliosis</li> <li>- Displasia acetabular de cabeza humeral y femoral</li> <li>- Estatura normal o talla baja desproporcionada</li> </ul>	Aparato Gastrointestinal y pared abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatoesplenomegalia</li> <li>- Diarrea crónica</li> <li>- Hernia inguinal/umbilical recidivantes</li> </ul>
		Piel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Piel gruesa</li> <li>- Hipertricosis</li> <li>- Cabello grueso</li> <li>- Mancha mongólica extensa</li> </ul>

Fuente: Aguirre-Rodríguez FJ. Guía clínica de la Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). Acta Pediatr Esp. 2014; 72(Supl.): S1-S20.

**Cuadro 3. Glucosaminoglucanos (GAGs) en orina**

<b>GLUCOSAMINOGLUCANOS (GAGS) EN ORINA</b>	
Determinación de glucosaminoglucanos por medio de espectrofotometría/cromatografía en capa fina, en 10 ml de orina matutina	
<b>Edad</b>	<b>Valores de referencia</b>
0-2 meses	<40.0 mg/mmol creatinina
3-4 meses	<25.0 mg/mmol creatinina
5-6 meses	<20.0 mg/mmol creatinina
7-11 meses	<17.5 mg/mmol creatinina
12-23 meses	<12.4 mg/mmol creatinina
2-3 años:	<11.1 mg/mmol creatinina
4-5 años:	<9.6 mg/mmol creatinina
6-7 años:	<8.0 mg/mmol creatinina
8-9 años:	<6.7 mg/mmol creatinina
10-11 años:	<5.4 mg/mmol creatinina
12-13 años:	<4.1 mg/mmol creatinina

Fuente: Laboratorio de la Unidad Médica De Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” Centro Médico Nacional La Raza “Centro Para El Diagnostico Y Tratamiento De Enfermedades De Deposito Lisosomal”.

**Cuadro 4. Indicaciones de la Terapia de Reemplazo Enzimático**

Criterios de inicio de Terapia de Reemplazo Enzimático en Pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo I												
Criterio	Autores											
	Wraith JE, 2014	Martins MH, 2009	Muenzer J, 2009	Giugliani R, 2010	Ministerio de Salud. Ontario. Canadá	Wang RY, 2011	de Ru, 2011	Aguirre-Rodríguez FJ, 2014	Departamento de Salud del Gobierno Australiano, 2015	Consenso Chileno 2016	D Aco, 2012	Noh H, 2014
Baja actividad de L-iduronidasa confirmada en dos muestras biológicas (sangre seca, leucocitos, fibroblastos) (en laboratorio acreditado)	X	X		X	X				X			
Genotipo y análisis mutacional.	X	X		X	X				X			
En el hermano de un paciente conocido con MPS I, se deben identificar por lo menos dos mutaciones causantes de enfermedad.									X			
Pacientes de cualquier edad que tienen poco o nulo daño cognitivo con al menos una de las manifestaciones clínicas que se conoce responden a la TRE que se mencionan a continuación:	X											
- Enfermedad respiratoria: - Obstructiva - Restrictiva (confirmado por una CVF menor del 80% del valor predicho para la talla) - Intersticial - Infecciones recurrentes	X	X		X	X				X			
- Test de función respiratoria con FVC < del 80% del valor predicho para la talla					X							
- Apnea/hipoapnea del sueño - Niños menores de 17 años más de un evento - Adultos Más de 5 eventos	X	X		X	X							

- Más de dos episodios de desaturación grave (<80%) durante todo el estudio nocturno					X							
- Saturación de oxígeno nocturna en promedio < 92% en niños y < 85% en adultos en pacientes con dificultades en la intubación	X			X								
- Daño osteoarticular con restricción del rango de movilidad mayor de 15 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas codos o manos; que limita la independencia en actividades de la vida diaria.		X		X	X							
- Contracturas articulares: pacientes que desarrollan restricción del rango de movilidad mayor de 10 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas codos o manos.								X				
- Daño cardíaco: - Miocardiopatía con fracción de eyección menor del 56%, (rango normal 56-78%) - Reducción de la fracción shortening < 25% (rango normal 25-46%) - Cor pulmonale - Enfermedad valvular	X	X		X	X				X			
- Pacientes con síntomas y signos sugestivos de incremento de presión intracraneana.	X											
Se aprueba el tratamiento durante un año, después del inicio de la terapia.					X							
Pacientes sin daño neurológico se recomienda laronidasa..			X	X						X		
Pacientes con daño neurológico grave o con enfermedad grave deberán ser evaluados en forma individual por un comité de ética.								X				
Pacientes con comorbilidad quirúrgica o médica que no comprometa la respuesta al TRE.										X		

Para pacientes mayores que han iniciado con declinación del desarrollo la laronidasa es la opción más razonable como terapia paliativa.			X									
Niños mayores de 2 años que no tienen daño cognitivo se recomiendan laronidasa.	X		X		X		X	X		<b>X</b>		
La TRE debería iniciarse basándose en el juicio clínico de un grupo de especialistas.						X				X		
TRE es exclusivamente para pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome de Hurler-Scheie, es decir los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Hurler y Síndrome de Scheie (fenotipo grave y leve respectivamente) no deben recibir TRE								X	X			
Paciente con MPS I-HS y MPS I-S: no necesita iniciar TRE inmediatamente en el período neonatal. Debe hacerse evaluación cada tres meses. La TRE debería iniciarse basándose en el juicio clínico de un grupo de especialistas.						X						
El TRE debería iniciarse en el momento que se confirma el diagnóstico.								X				X
Todos los pacientes con MPS I, incluyendo aquellos que no han sido trasplantados o en quienes el trasplante ha fallado, podrían beneficiarse significativamente de la TRE.							X					
El tratamiento precoz antes del inicio de las manifestaciones clínicas significativas puede mejorar el pronóstico, y se ha demostrado la estabilización, e incluso la mejoría, de la función pulmonar y cardíaca de los								X				

pacientes con MPS I H previamente al trasplante.													
Inicio después del nacimiento en niños con hermano portador de MPS I.												X	

Cuadro 5. Criterios para No Iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático

Criterios para no iniciar Terapia de Reemplazo Enzimático en Pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo I					
Criterio	Autores				
	Martins MH, 2009	Wraith JE, 2014	Ministerio de Salud Ontario Canadá 2011	Departamento de Salud del Gobierno Australiano 2015.	Consenso Chileno, 2016
Embarazo	X		X		
Lactancia			X		
Muerte inminente	X				
Pacientes con MPS I Hurter		X	X	X	X
Pacientes con MPS I Scheie			X	X	
Expectativa de vida menor de 6 meses independientemente de la causa			X		
Necesidad de ventilación mecánica			X		
Comorbilidad que ponga en riesgo la vida y que el pronóstico a largo plazo no sea nfluenciado por la TRE				X	



Cuadro 6. Criterios de Continuidad de la Terapia de Reemplazo Enzimático

Criterios de continuidad de TRE			
Criterio	Ministerio de Salud Ontario Canadá 2011	Wraith JE, 2014	Departamento de Salud del Gobierno Australiano 2015.
Paciente MPS Hurler-Scheie el paciente debe mostrar mejoría o estabilización/no progresión de la enfermedad de todos los siguientes parámetros clínicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desordenes del sueño</li> <li>• Test de función respiratoria</li> <li>• Fracción de eyección o shortening</li> <li>• Contracturas articulares (requiere estabilidad o reducción del número de articulaciones afectadas así como signos de estabilidad mejoría en contracturas articulares basados en mediciones tradicionales)</li> </ul>	X		X
Adherirse al protocolo de prescripción del medicamento	X		
Adherirse a los estudios de seguimiento de respuesta al tratamiento	X		
Presentar mejoría clínica o estabilización de la condición clínica	X		

Cuadro 7. Criterios para Suspender la Terapia de Reemplazo Enzimático

Criterios para Suspensión de la Terapia de Reemplazo Enzimático en Pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo I					
Criterios	Autores				
	Martins MH, 2009	Wraith JE, 2014	Aguirre-Rodríguez FJ, 2014	Consenso Chileno, 2016	Departamento de Salud del Gobierno Australiano 2015.
Reacciones adversas por la administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático (choque anafiláctico)	X		X	X	X
Comorbilidad que pone en peligro la vida del paciente		X	X	X	X
Disminución de la expectativa de vida			X		
Paciente o tutor legal solicita retiro de la Terapia de Reemplazo Enzimático			X		
Desarrollo de afección neurológica grave o dificultad grave para el aprendizaje.					X
Condición médica que razonablemente pueda comprometer la respuesta de la Terapia de Reemplazo Enzimático.					X
Falta de apego al protocolo de infusiones, debe cumplir al menos con 90% de sus infusiones;		X			X
Evidencia de progresión de la enfermedad determinada por deterioro de la función respiratoria o movilidad articular, en ausencia de enfermedad que requiera tratamiento específico		X			

Cuadro 8. Terapia de Reemplazo Enzimático antes del Trasplante de Células Hematopoyéticas

Criterios de Inicio de Terapia de Reemplazo Enzimático Antes del Trasplante de Médula Ósea en Pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo I					
Criterios	Autores				
	Muenzer J, 2009	Aguirre-Rodríguez FJ, 2014	Wraith JE, 2014	Ministerio de Salud. Ontario. Canadá	de Ru, 2011
Pacientes con MPS I-H que vayan a recibir Trasplante de Médula Ósea deben recibir Terapia de Reemplazo Enzimático en cuanto se diagnostiquen, la deberán recibirla hasta que el trasplante "este funcionando". No hay evidencia de mejores resultados si se administra TRE después del trasplante.	X	X	X	X	X

Cuadro 9. Criterios para Realización de Trasplante de Células Hematopoyéticas

Criterio para realización de TMO			
Criterio	De Ru, 2011	Muenzer J, 2009	Consenso Chileno, 2016
Diagnóstico confirmado de MPS I Hurler antes de los dos años de edad	X		<b>X</b>
El TCH se descarta en mayores de dos años porque no ofrece mayores ventajas que la laronidasa y se incrementa el riesgo reacciones desfavorables propias del trasplante, incluso la muerte.		<b>X</b>	

Cuadro 10. Categorías diagnósticas de desarrollo según el rango de cociente de desarrollo total

Valor del cociente	Categoría
155-130	Desarrollo acelerado
129-120	Desarrollo avanzado
119-110	Desarrollo alto
109-90	Desarrollo promedio
89-80	Desarrollo promedio bajo
79-70	Retraso leve del desarrollo
69-45	Retraso significativo del desarrollo

Fuente: Manual para la evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo, México: Secretaría de Salud, 2013.

Cuadro 11. Dominios del desarrollo evaluados por el inventario de desarrollo Battelle 2a edición

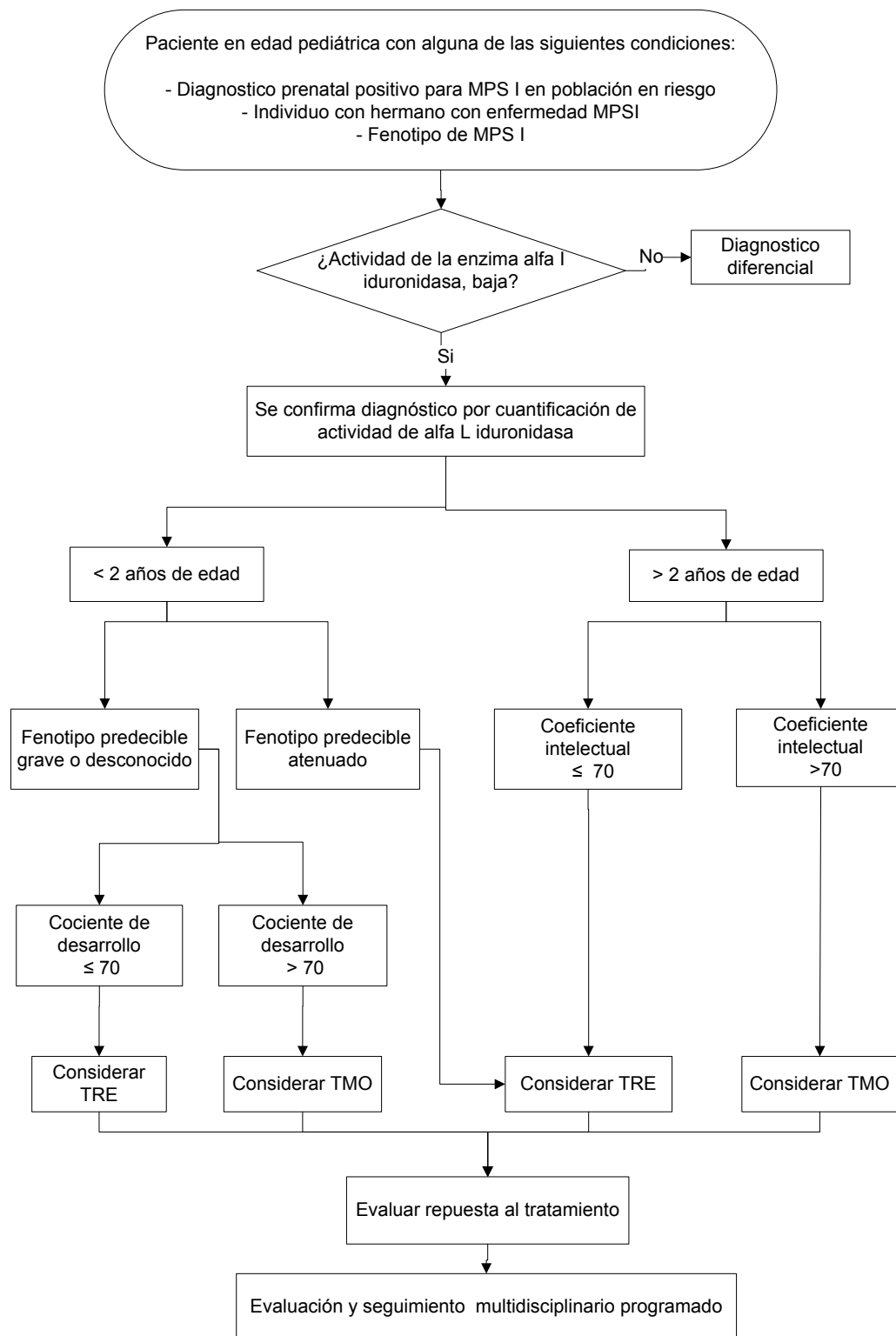
Motor	Lenguaje	Personal Social	Adaptativo	Cognitivo
*Motor grueso *Motor fino *Motor perceptual	*Expresivo *Receptivo	*Interacción con adultos *Interacción con los padres *Autoconcepto y rol social	*Autocuidado *Personal Social	*Atención y memoria *Razonamiento y Habilidades Académicas *Percepción y conceptos

Para el reporte y toma de decisiones se utilizará la puntuación expresada como cocientes de desarrollo:

- El cociente de desarrollo total y por dominio tiene un formato de puntuación estándar, con una media de 100 y una desviación estándar de 15.
- El inventario Battelle debe interpretarse con base en los cocientes de desarrollo en los cinco dominios y al cociente de desarrollo total (CDT).

## 5.4. Diagramas de Flujo

### Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I



## 5.5. Listado de Recursos

### 5.5.1. Tabla de Medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica** del **Cuadro Básico del Instituto Mexicano del Seguro Social**

CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS							
CLAVE	PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS RECOMENDADA	PRESENTACIÓN	TIEMPO	EFECTOS ADVERSOS	INTERACCIONES	CONTRAINDICACIONES
010.000.5547.00	Laronidasa	Solución inyectable Infusión intravenosa. Niños, adolescentes y adultos: 0.58 mg (100 U)/kg de peso corporal, semanalmente. Administrar diluido en soluciones intravenosas de cloruro de sodio al 0.9%, envasadas en frascos de vidrio (llevar la dosis reconstituida a un volumen de 100 ml sí el peso del paciente es ≤ 20 kg o 250 ml sí el peso del paciente es > 20 kg). Velocidad inicial de 0.0116 mg (2 U)/kg de peso corporal/hora, aumentar gradualmente cada 15 minutos, si se tolera, hasta un máximo de 0.2494 mg (43 U)/kg de peso corporal/hora.	Envase con frasco ampola con 5 ml (2.9 mg o 500 U) Cada frasco ampola contiene: Laronidasa 2.9 mg (500 U)	Largo plazo	Dolor abdominal, dolor de cabeza, erupción, disnea, artralgia, dolor de espalda, taquicardia, piroxia, escalofríos	No se han realizado estudios de interacciones. Cloroquina o procaína debido al riesgo de interferencia con la recaptación intracelular de laronidasa.	Hipersensibilidad al fármaco. Precauciones: Reacciones asociadas con la perfusión y readministración después de interrumpir el tratamiento.

		Tiempo total de administración 3-4 horas.					
010.000.0104.00	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.	Largo plazo	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulorrenal 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.
010.000.0106.00	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,	Largo plazo	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulorrenal 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.
010.000.0405.00	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:	Jarabe Cada 100 mililitros contienen: Clorhidrato de difenhidramina 250 mg	Largo plazo	Somnolencia, inquietud, ansiedad, temor, temblores, crisis convulsivas, debilidad, calambres musculares, vértigo, mareo, anorexia,	La administración concomitante con antihistamínicos, bebidas alcohólicas, antidepresivos tricíclicos,	Hipersensibilidad al fármaco, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica, obstrucción piloro duodenal, hipertensión

		5 mg/Kg. de peso corporal/día, fraccionada cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 50 mg	Envase con 60 ml.		náusea, vómito, diplopía, diaforesis, calosfríos, palpitaciones, taquicardia; resequedad de boca, nariz y garganta.	barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central aumentan su efecto sedante.	arterial, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga, asma bronquial crónica. Precauciones: Menores de 2 años
--	--	---	-------------------	--	---	--	---



## 5.6. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

<b>Diagnóstico(s) Clínico(s):</b>	Mucopolisacaridosis tipo I		
<b>CIE-9-MC / CIE-10</b>	CIE-10: E 76.0 Mucopolisacaridosis Tipo I E76.01 síndrome de Hurler E76.02 síndrome de Hurler-Scheie E76.03 síndrome de Scheie		
<b>Código del CMGPC:</b>	<b>IMSS-338-10</b>		
<b>TÍTULO DE LA GPC</b>			<b>Calificación de las recomendaciones</b>
Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis tipo I en Edad Pediátrica			
<b>POBLACIÓN BLANCO</b>	<b>USUARIOS DE LA GUÍA</b>	<b>NIVEL DE ATENCIÓN</b>	<b>(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)</b>
Hombres y mujeres de 0 a 16 años	Pediatra, Cardiólogo pediatra, Genetista, Neumólogo pediatra, Otorrinolaringólogo, Gastroenterólogo pediatra, Hematólogo pediatra, Médico de Rehabilitación física y , Psicólogo	Segundo y tercer niveles de atención	
<b>DIAGNÓSTICO CLÍNICO</b>			
investiga los factores de riesgo por medio de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica completa</li> <li>• Exploración física integral</li> <li>• Árbol genealógico</li> <li>• Somatometría</li> <li>• Registro iconográfico</li> </ul>			
Describe las alteraciones físicas encontradas en el niño con MPS I específicamente de los siguientes órganos y sistemas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cara</li> <li>• Boca</li> <li>• Aparato Respiratorio</li> <li>• Sistema nervioso central y periférico</li> <li>• Sistema músculo-esquelético</li> <li>• Aparato Cardiovascular</li> <li>• Oídos</li> <li>• Ojos</li> <li>• Aparato gastrointestinal y pared abdominal</li> <li>• Piel</li> </ul>			
<b>PRUEBAS DE LABORATORIO</b>			
Solicita la determinación la actividad de la $\alpha$ -L-iduronidasa al encontrar signos y síntomas sugestivos de MPS I,			
Realiza estudio genético y molecular al paciente con actividad enzimática de la $\alpha$ -L-iduronidasa en porcentaje de sospecha o certeza para MPS.			
<b>TRATAMIENTO</b>			
Inicia TRE con laronidasa a los pacientes con MPS I con las siguientes condiciones:			

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico confirmado por medio de la determinación de actividad enzimática y estudio genético</li> <li>• Sin daño neurológico</li> <li>• Evaluación del grupo multidisciplinario</li> <li>• Fechas programadas en la que se valoraran los signos y síntomas que motivaron el inicio de la TRE.</li> <li>• Que el paciente presente al menos una de las siguientes manifestaciones que se conoce mejoran con la TRE:             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Enfermedad respiratoria obstructiva                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnea/hipoapnea del sueño</li> <li>- Niños menores de 17 años más de un evento; adultos más de 5 eventos</li> <li>- Más de dos episodios de desaturación severa (&lt; 80 %) durante todo el estudio nocturno</li> <li>- Saturación promedio nocturna de oxígeno &lt; 92% en niños y &lt; 85% en adultos</li> </ul> </li> <li>b) Enfermedad respiratoria restrictiva                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmada por una CVF menor del 80% del valor predicho para la talla</li> </ul> </li> <li>c) Disfunción miocárdica                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracción de eyección menor del 56%; (rango normal 56-78%)</li> <li>- Reducción de la fracción shortening &lt; 25% (rango normal 25-46%)</li> </ul> </li> <li>d) Daño osteoarticular                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restricción del rango de movilidad mayor de 15 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas codos o manos</li> <li>- Contracturas que limitan la independencia en actividades de la vida diaria.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	
<p>Indica TRE con laronidasa a dosis de 0.58 mg/kg/cada semana (100 UI/kg/cada semana).</p>	
<p>Declina el uso de la Terapia de Reemplazo Enzimático: cuando el paciente presenta alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Embarazo</li> <li>• Lactancia</li> <li>• Muerte inminente</li> <li>• Pacientes con MPS I Hurler</li> <li>• Pacientes con MPS I Scheie</li> <li>• Expectativa de vida menor de 6 meses independientemente de la causa</li> <li>• Necesidad de ventilación mecánica</li> <li>• Comorbilidad que ponga en riesgo la vida y que el pronóstico a largo plazo no sea influenciado por la TRE</li> </ul>	
<p>Continúa la Terapia de Reemplazo Enzimático en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El paciente MPS I Hurler-Scheie debe mostrar mejoría o estabilización de los siguientes parámetros clínicos:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desordenes del sueño</li> <li>- Test de función respiratoria</li> <li>- Fracción de eyección o shortening</li> <li>- Contracturas articulares (requiere estabilidad o reducción del número de articulaciones afectadas así como signos de mejoría en contracturas articulares basados en mediciones tradicionales.</li> </ul> </li> <li>• Adherirse al protocolo de prescripción del medicamento</li> <li>• Adherirse a los estudios de seguimiento de respuesta al tratamiento</li> </ul>	
<p>Suspende la TRE en presencia de alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacciones adversas por la administración de la Terapia de Reemplazo Enzimático (choque anafiláctico)</li> <li>• Comorbilidad que pone en peligro la vida del paciente</li> <li>• Disminución de la expectativa de vida</li> <li>• Desarrollo de afección neurológica grave o dificultad grave para el aprendizaje.</li> <li>• Condición médica que razonablemente pueda comprometer la respuesta de la Terapia de Reemplazo Enzimático.</li> <li>• Falta de apego al protocolo de infusiones, debe cumplir al menos con 90% de sus infusiones</li> <li>• Evidencia de progresión de la enfermedad determinada por deterioro de la función respiratoria o movilidad articular, en ausencia de enfermedad que requiera tratamiento específico</li> <li>• Cuando el paciente o tutor legal solicite el retiro de la Terapia de Reemplazo Enzimático</li> </ul>	
<p>Inicia en el paciente con MPS I fenotipo Hurler que fueron evaluados por el comité de trasplantes por la posibilidad de recibir Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) deberán recibir</p>	

Terapia de Reemplazo Enzimático antes del trasplante, y la continua hasta que se confirme que el trasplante fue exitoso.	
Disminuye la velocidad de infusión de la laronidasa a la mitad o a un cuarto de la dosis total, en presencia de reacción adversa	
Indica esteroide en presencia de reacción adversa durante la infusión	
Realiza el Trasplante de TCH cuando se confirma el diagnóstico de MPS I fenotipo Hurler (grave) antes de los dos años de edad, cuando el paciente no presente deterioro neurológico.	
<b>EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO MULTIDISCIPLINARIO</b>	
Realiza el grupo multidisciplinario el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los niños con MPS I.	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
<b>Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)</b>	
<b>Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)</b>	

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Enzyme-Replacement Therapies for Lysosomal Storage Diseases. [En línea]. 2013 [citado 2015 abril]; Disponible en: URL: [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/364/1368/TB12\\_EnzymeReplacementTherapies\\_FinalReport\\_20130102.pdf](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/364/1368/TB12_EnzymeReplacementTherapies_FinalReport_20130102.pdf)
2. Aguirre-Rodríguez FJ, Aldámiz-Echevarría AL, Dalmau-Serra J, González-Gutiérrez Solana L, González-Meneses López A, Pérez-López J, Ruiz-Gómez MA, Torralba-Cabeza MA, Vitoria-Miñana I, Sanjurjo-Crespo P. Guía clínica de la Mucopolisacaridosis tipo I (MPS I). *Acta Pediatr Esp.* 2014; 72(Supl.): S1-S20
3. Aldenhoven M, Wynn RF, Orchard PL, O'Meara A, Veys E, Fischer A, et al, Long-term outcome of Hurler syndrome patients after hematopoietic cell transplantation: an international multicenter study. *Blood* 2015; Mar 12(13):2164-2172.
4. Asociación de las Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados. Guía práctica para entender la enfermedad. España. 2012. Acceso a página 25 de octubre de 2016, disponible en: <https://mpspapas.wordpress.com/2013/05/09/asociacion-espanola-de-las-mucopolisacaridosis-y-sindromes-relacionados-mps-espana/>
5. Australian Government. Life Saving Drugs Programme (LSDP) guidelines and application form for subsidised treatment for Mucopolysaccharidosis Type I disease (MPS I). 2015
6. Bay L, Amartino H, Barreiro C, Cozzo V, Czornyj L, Drelichman J y cols. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis de tipo I. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106:361-8
7. Berger KI, Fagondes SC, Giugliani R, Hardy KA, Lee KS, McArdle C, Scarpa M, Tobin MJ, Ward SA, Rapoport DM. Respiratory and sleep disorders in mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):201-10. doi: 10.1007/s10545-012-9555-1. Epub 2012 Nov 15. Review.
8. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, Guffon N. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Mar-Apr;24(2):196-202.
9. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al, Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):229-240.
10. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Arn P, Cox GF, Giugliani R, Okuyama T, Wijburg F, Kaplan P. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr.* 2012 Jun;171(6):911-9. doi: 10.1007/s00431-011-1644-x. Epub 2012 Jan 11.
11. EMA (European Medicines Agency) Ficha Técnica de Aldurazyme. Acceso a página 24 de octubre de 2016, disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human\\_med\\_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000477/human_med_000636.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
12. FDA (Food and Drug Administration) Laronidase Product Approval Information - Licensing Action. Acceso a página 24 de octubre de 2016, Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm080438.htm>
13. Gabrielli O, Clarke LA, Ficcadenti A, Santoro L, Zampini L, Volpi N, Coppa GV. 12 year follow up of enzyme-replacement therapy in two siblings with attenuated mucopolysaccharidosis I: the important role of early treatment. *BMC Med Genet.* 2016 Mar 10;17:19. doi: 10.1186/s12881-016-0284-4.

14. González-Meneses LA, Barcia Ramírez A, Díaz Rodríguez JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010;1:24-36.
15. GPC. Guía de Práctica Clínica de Cuidados respiratorios en pacientes con mucopolisacaridosis y enfermedad de Pompe. Rábago R, López R, Moysén S, Rodríguez A, Vega M. México: Secretaría de salud; 2013. Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html).
16. Giugliani R, Muñoz RV, Martins AM, Valadares ER, Clarke LA, Góes JE et al. A dose-optimization trial of laronidase (Aldurazyme®) in patients with mucopolysaccharidosis I. *Molecular Genetics and Metabolism* 2009; 96: 13–19.
17. Giugliani R, Federhen A, Camila Matzenbacher BC, Moura de Souza CF, Brinckmann C et al. Emerging treatment options for the mucopolysaccharidoses. *Research and Reports in Endocrine Disorders* 2012; 2: 53–64.
18. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 1;4:CD009354. doi: 10.1002/14651858.CD009354.pub4. Review.
19. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, Porta G, de Luca G, Moreira G, Pimentel H, Coelho J, Brum JM, Semionato Filho J, Kerstenetzky MS, Guimarães MR, Rojas MV, Aranda PC, Pires RF, Faria RG, Mota RM, Matte U, Guedes ZC. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr.* 2009 Oct;155(4 Suppl):S32-46. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.005. Review.
20. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH, Mahlaoui N, Mengel E, Offringa M, O'Meara A, Parini R, Rovelli A, Sykora KW, Valayannopoulos V, Vellodi A, Wynn RF, Wijburg FA. Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis.* 2011 Aug 10;6:55. doi: 10.1186/1750-1172-6-55.
21. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA: International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. *Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines.* *Pediatrics.* 2009 Jan; 123(1):19-29. doi: 10.1542/peds.2008-0416.
22. Nashed A, Al-Saleh S, Gibbons J, MacLusky I, MacFarlane J, Riekstins A, Clarke J, Narang I. Sleep-related breathing in children with mucopolysaccharidosis. *J Inherit Metab Dis.* 2009 Aug;32(4):544-50. doi: 10.1007/s10545-009-1170-4. Epub 2009 Jun 28.
23. Noh H, Lee JI, Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2014; (39): 215-224 doi: 10.1111/jcpt.12136. Epub 2014 Feb 25.
24. Pal AR, Langereis EJ, Saif MA, Mercer J, Church HJ, Tylee KL, Wynn RF, Wijburg FA, Jones SA, Bruce IA, Bigger BW. Sleep disordered breathing in mucopolysaccharidosis I: a multivariate analysis of patient, therapeutic and metabolic correlators modifying long term clinical outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Apr 10;10:42. doi: 10.1186/s13023-015-0255-4.
25. Pitz S, Ogun O, Bajbouj M, Arash L, Schulze-Frenking G, Beck M. Ocular changes in patients with mucopolysaccharidosis I receiving enzyme replacement therapy: a 4-year experience. *Arch Ophthalmol.* 2007 Oct;125(10):1353-6.
26. Sánchez-Suárez AL, Sánchez-Sánchez LM. Mutaciones genéticas y su relación con el fenotipo clínico en pacientes con mucopolisacaridosis de tipo I en el noreste de México. *Gaceta Médica de México.* 2014;150:289-96.
27. Santos S, López L, González L, Domínguez MJ. Hearing loss and airway problems in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011 Nov-Dec;62(6):411-7. doi: 10.1016/j.otorri.2011.05.003. Epub 2011 Jul 14.
28. Sauer M, Meissner B, Fuchs D, Gruhn B, Kabisch H, Erttmann R, Suttorp M, Beilken A, Luecke T, Welte K, Grigull L, Sykora KW. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome:

- results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Mar;43(5):375-81. doi: 10.1038/bmt.2008.328. Epub 2008 Oct 13.
29. Shapiro EG, Nestrail I, Rudser K, Delaney K, Kovac V, Ahmed A, et al, Neurocognition across the spectrum of mucopolysaccharidosis type I: Age, severity, and treatment. *Molecular Genetics and Metabolism* 2015; june 11(6): 61-68.
  30. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria. Guía para el manejo de las MPS Asociación Española para el estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo. Madrid. 2015
  31. SSA. Manual para la evaluación de menores de cinco años con riesgo de retraso en el desarrollo, México: Secretaria de Salud, 2013
  32. Tebani A, Zanoutene-Cheriet L, Adjtoutah Z, Abily-Donval L5,6, Brasse-Lagnel C, Laquerrière A, Marret S, Chalabi Benabdellah A, Bekri S. Clinical and Molecular Characterization of Patients with Mucopolysaccharidosis Type I in an Algerian Series. *Int J Mol Sci.* 2016 May 17;17(5). pii: E743. doi: 10.3390/ijms17050743.
  33. The Canadian Society for Mucopolysaccharide and Related Diseases Inc.. A Guide to Understanding Mucopolysaccharidosis (MPS) I. Acceso a pagina 25 de octubre de 2016, disponible en: <http://rarediseases.org/organizations/canadian-society-for-mucopolysaccharide-and-related-diseases-inc/>
  34. Tolar J, Grewal SS, Bjoraker KJ, Whitley CB, Shapiro EG, Charnas L, et al, Combination of enzyme replacement and hematopoietic stem cell transplantation as therapy for Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplantation* 2008; November 41: 531-535.
  35. Valayannopoulos V and Wijburg FA. Therapy for the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology* 2011;50:v49v59
  36. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS and Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics IN Medicine* 2011; 13 (5): 457-484.
  37. Wraith JE, Jones S. Mucopolysaccharidosis type I. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:102-6.

## 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 **Instituto Mexicano del Seguro Social**, y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

### **Instituto Mexicano de Seguro Social**

	Secretaria
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

	Mensajero
Sr. Carlos Hernández Bautista	Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 8. COMITÉ ACADÉMICO

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
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. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Ríos Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador



## 9. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### DIRECTORIO SECTORIAL

#### **Secretaría de Salud**

Dr. José Narro Robles  
*Secretario de Salud*

#### **Instituto Mexicano del Seguro Social**

Mtro. Mikel Arriola Peñalosa  
*Directora General*

#### **Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado**

Lic. José Reyes Baeza Terrazas  
*Director General*

#### **Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia**

Lic. Laura Vargas Carrillo  
*Titular del Organismo SNDIF*

#### **Petróleos Mexicanos**

Dr. José Antonio González Anaya  
*Director General*

#### **Secretaría de Marina Armada de México**

Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz  
*Secretario de Marina*

#### **Secretaría de la Defensa Nacional**

Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda  
*Secretario de la Defensa Nacional*

#### **Consejo de Salubridad General**

Dr. Jesús Ancer Rodríguez  
*Secretario del Consejo de Salubridad General*

### DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

#### **Instituto Mexicano del Seguro Social**

Dr. José de Jesús Arriaga Dávila  
*Director de Prestaciones Médicas*

Héctor David Martínez Chapa  
*Unidad de Atención Médica*

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez  
*Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad*

Dr. Arturo Viniegra Osorio  
*Coordinador Técnico de Excelencia Clínica*

## 10. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. José Meljem Moctezuma	Presidente
<b>Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud</b>	Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
<b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b>	Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
<b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b>	Dr. Gabriel Jaime O'Shea Cuevas	Titular
<b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b>	Dr. Isidro Ávila Martínez	Titular
<b>Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud</b>	Dr. Jesús Ancer Rodríguez	Titular
<b>Secretario del Consejo de Salubridad General</b>	Gral. Bgda. D.E.M. M.C. José Luis Ojeda Delgado	Titular
<b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b>	Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute	Titular
<b>Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México</b>	Dr. José de Jesús Arriaga Dávila	Titular
<b>Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses	Titular
<b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b>	Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
<b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b>	Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
<b>Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
<b>Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Dr. Onofre Muñoz Hernández	Titular
<b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b>	Dr. Sebastián García Saisó	Titular
<b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b>	Dr. Adolfo Martínez Valle	Titular
<b>Director General de Evaluación del Desempeño</b>	Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
<b>Director General de Información en Salud</b>	Dr. Francisco Ramos Gómez	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
<b>Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b>	Dr. Alfredo Gobera Farro	Titular 2017-2018
<b>Secretario de Salud y Coordinador General de Servicios de Salud del Estado de Querétaro</b>	MSP. Alejandra Aguirre Crespo	Titular 2017-2018
<b>Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios Estatales de Salud del Estado de Quintana Roo</b>	Dr. Rafael Gerardo Arroyo Yabur	Titular 2017-2018
<b>Secretario de Salud de Tabasco</b>	Dr. Enrique Luis Graue Wiechers	Titular
<b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México</b>	Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Titular
<b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b>	Dr. Arturo Perea Martínez	Titular
<b>Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría</b>	Lic. José Ignacio Campillo García	Titular
<b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.</b>	Dr. Ricardo León Bórquez M.C.A.	Asesor Permanente
<b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.</b>	Dr. Francisco Hernández Torres	Asesor Permanente
<b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.</b>	Dr. Carlos Dueñas García	Asesor Permanente
<b>Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.</b>	Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
<b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b>	Dr. Jesús Ojino Sosa García	Secretario Técnico
<b>Director de Integración de Guías de Práctica Clínica</b>		