

# GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

## Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la **MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I** en Edad Pediátrica

### Evidencias y Recomendaciones

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: **IMSS-338-10**

CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,  
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.  
[www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC  
© Copyright CENETEC

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 que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las 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

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, **Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica**, México: Secretaría de Salud; 2009.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: [www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html](http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html)

ISBN: 978-607-7790-33-4

## E76 Trastornos Del Metabolismo de los Glucosaminoglucanos GPC: Detección Oportuna, Diagnóstico y Tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en Edad Pediátrica

### AUTORES Y COLABORADORES

<b>Autores:</b>			
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Coordinadora de Programas Médicos/ Coordinación de UMAE, División de Excelencia Clínica/México D.F.
<b>Autores:</b>			
Dr. Juan Carlos Carpio Hernández	Médico Cardiólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico jefe de servicio de cardiología pediátrica, UMAE Hospital General, CMN la Raza, México, DF.
Dr. Mario González Vite	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico jefe de servicio de Medicina Interna pediátrica, UMAE Hospital General CMN la Raza, México, DF.
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Médico Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico jefe de servicio de genética, UMAE Hospital General CMN la Raza, México, DF.
Dra. Martha Ortiz Aranda	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico jefe de servicio de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, Guadalajara, Jalisco
Dra. Leticia Rodríguez Ocón	Médico Gastroenterólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico Adscrito al servicio de Gastropediatría, UMAE Gineco pediatría No.48, León, Guanajuato.
<b>Validación Interna:</b>			
Dra. Elba Elisa Delgado González	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico adscrito al servicio de pediatría, UMAE Hospital de Pediatría CMN, México, DF.
Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Médico Reumatólogo, Internista Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social IMSS	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, Guadalajara, Jalisco

## ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES.....	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
3.3 DEFINICIÓN.....	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.....	11
4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	11
4.1.2 DETECCIÓN OPORTUNA.....	11
4.1.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PRUEBAS PARACLÍNICAS.....	13
4.1.4 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA.....	19
4.2. TRATAMIENTO.....	23
4.2.1. TRATAMIENTO MÉDICO.....	23
4.2.2. TRATAMIENTO NO MÉDICO.....	26
4.3. SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA.....	30
4.4. CRITERIOS DE REFERENCIA.....	37
4.4.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA.....	37
4.5 ASESORÍA GENÉTICA Y EDUCACIÓN.....	38
5. ANEXOS.....	40
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	40
5.2. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN.....	41
5.3. CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD.....	42
5.4. MEDICAMENTOS.....	46
5.5. ALGORITMOS.....	48
5. GLOSARIO.....	49
7. BIBLIOGRAFÍA.....	50
8. AGRADECIMIENTOS.....	52
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	53
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	54
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	55

## 1. CLASIFICACIÓN

Catálogo Maestro: IMSS-338-10	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico Cardiólogo Pediatra, Médico Genetista, Médico Pediatra, Médico Gastroenterólogo Pediatra
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	E76 trastornos del metabolismo de los glucosaminoglucanos
CATEGORÍA DE GPC	Segundo y Tercer Nivel de Atención Detección oportuna, Diagnóstico, Tratamiento, Vigilancia y Seguimiento
USUARIOS POTENCIALES	Médico Pediatra, Médico familiar, Médico Cardiólogo, Médico Genetista, Médico Gastroenterólogo Pediatra, Médico Hematólogo, Médico Neurólogo, Médico de Rehabilitación física, Médico Otorrinolaringólogo, Psicólogos
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE CMNO Hospital de Pediatría, Guadalajara, Jalisco. UMAE CMN la Raza, Hospital de General, México. UMAE Gineco pediatría No.48, León, Guanajuato Coordinación de UMAE / División de Excelencia Clínica/México DF
POBLACIÓN BLANCO	Recién nacido hasta los 16 años de edad de cualquier sexo. Individuos con antecedente familiar directo con enfermedad confirmada de mucopolisacaridosis tipo I
FUENTE DE FINANCIAMIENTO/PATROCINADOR	Instituto Mexicano del Seguro Social UMAE CMO Hospital de Pediatría, Guadalajara, Jalisco. UMAE CMN la Raza, Hospital de General, México, DF. UMAE Gineco pediatría No.48, León, Guanajuato. Coordinación de UMAE / División de Excelencia Clínica/México DF.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Detección y diagnóstico oportuno Tratamiento especializado Vigilancia y seguimiento de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I Identificación de signos de alarma.
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Mejora de la calidad de la atención médica en el diagnóstico oportuno y referencia para su tratamiento especializado Prevención de morbilidad y complicaciones asociadas al tratamiento
METODOLOGÍA	Definición del enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 35 Guías seleccionadas: 3 del período 2000-2009 ó actualizaciones realizadas en este período Revisiones sistemáticas 3 Ensayos controlados aleatorizados 2 Reporte de casos 2 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Adopción de guías de práctica clínica internacionales: Selección de las guías que responden a las preguntas clínicas formuladas con información sustentada en evidencia Construcción de la guía para su validación Respuesta a las preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Respuesta a las preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones * Ver Anexo 1
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social/Delegación o UMAE/Unidad Médica Revisión externa : Academia
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO IMSS-388-10 FECHA DE ACTUALIZACIÓN a partir del registro 2 a 3 años

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: [WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX](http://WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX)

## 2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana?
2. ¿Cuál es la ruta diagnóstica (pruebas diagnósticas) para la confirmación de casos de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana?
3. ¿Cuál es el manejo multidisciplinario que requiere el paciente con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana?
4. ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento médico enzimático sustitutivo en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana?
5. ¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollar complicaciones secundarias al uso de tratamiento enzimático sustitutivo?
6. ¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento no médico: trasplante de médula ósea en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana?
7. ¿Cuál es el seguimiento que se debe otorgar a los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica?
8. ¿Cuál es la información que deben recibir los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y sus familiares sobre la enfermedad, su manejo y complicaciones?

### 3. ASPECTOS GENERALES

#### 3.1 JUSTIFICACIÓN

La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) es una enfermedad crónica, progresiva con afección multisistémica que origina deterioro clínico e incapacidad. La MPS I se encuentra dentro de los primeros diez desórdenes del metabolismo de los mucopolisacáridos. Esta enfermedad se describió desde 1919. Se reconoce una correlación limitada entre el genotipo y el fenotipo de la enfermedad, así como un continuo espectro del fenotipo clínico de moderado a grave probablemente causado por la combinación de 2 diferentes alelos. El MPS I Registry Executive Summary 2009, reconoce hasta el momento 107 mutaciones completamente identificadas.

Se ha identificado que la heterogeneidad clínica en esta enfermedad de almacenamiento lisosomal es debida a la proporción de sustrato acumulado en un periodo de tiempo en los diferentes órganos. Las formas leves o moderadas de MPS I pueden ocurrir por la combinación de un alelo con mutación severa y un alelo que codifica para una enzima con actividad residual. En general cualquier combinación de alelos afectados gravemente, da por resultado una forma grave de MPS I. Debido al espectro continuo de los fenotipos observados en la MPS I (espectro de variabilidad fenotípica) y la cantidad de información clínica, algunos autores evitan la clasificación de acuerdo a la gravedad. (Scott HS 1995, Wraith JE 2005).

Se reportó en un estudio retrospectivo poblacional de Australia realizado entre 1980 y 1996 una prevalencia de 1 en 22, 500 para todos los tipos de mucopolisacaridosis. En la Columbia Británica los casos de MPS I descritos entre 1952 y 1986 en su forma grave fue de 1 en 144, 000 recién nacidos, esto consistente con Netherlands. En un análisis reciente de datos recolectados por la sociedad de MPS I en el Reino Unido reportó una prevalencia de 1.07 por 100,000 nacimientos.

El depósito progresivo del glucosaminoglucanos dentro de la mioíntima de las arterias coronarias y las vías aéreas, conlleva a una falla cardiaca y respiratoria con la subsiguiente muerte dentro de la primera década de la vida. (Braunli EA 2003)

La intervención temprana y el manejo multidisciplinario, permiten optimizar la atención médica: diagnóstico y tratamiento oportuno, antes del inicio de daño irreversible, en busca de una mayor sobrevida con calidad. (Muenzer J 2004, Martins AM 2009).

Las Guías de Práctica Clínica (GPC) constituyen un conjunto de recomendaciones desarrolladas de forma sistemática sobre la atención: diagnóstico y tratamiento de determinadas enfermedades y condiciones de salud en la población.

Los avances en la medicina y la disponibilidad de tratamiento específico para los pacientes con MPS I, facilita el establecer guías que permitan realizar detección precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, con el fin de mejorar la calidad de la atención médica y calidad de vida de estos pacientes, optimizando recursos.

El propósito de esta GPC es ser una herramienta para estandarizar la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la Mucopolisacaridosis Tipo I en edad pediátrica.

### 3.2 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica ***para el Diagnóstico y Tratamiento de La Mucopolisacaridosis Tipo I En Edad Pediátrica*** forma parte de las guías que integrarán el ***Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica***, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción ***Específico de Guías de Práctica Clínica***, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el ***Programa Sectorial de Salud 2007-2012***.

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

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

- Definir las características de las parejas con riesgo de recurrencia, para una detección oportuna.
- Identificar las manifestaciones clínicas de la mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana.
- Establecer la ruta diagnóstica para la confirmación de casos de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica.
- Proponer el manejo multidisciplinario y el seguimiento que requiere el paciente con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica.
- Identificar las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento médico enzimático sustitutivo en pacientes pediátricos con MPS I.
- Reconocer los factores de riesgo para desarrollar complicaciones secundarias al uso de tratamiento enzimático sustitutivo.
- Identificar las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento no médico: trasplante de médula ósea en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana.
- Establecer los criterios de referencia de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica en la población mexicana.

- Otorgar la información que deben recibir los pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y sus familiares sobre la enfermedad, su manejo y complicaciones.

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

### 3.3 DEFINICIÓN

La Mucopolisacaridosis tipo I MPS I es una enfermedad del grupo de errores innatos del metabolismo de carácter autosómica recesivo. Se presenta con depósito lisosomal causado por la deficiencia de la enzima alfa-L-iduronidasa, lo que conduce a la acumulación progresiva de sustratos complejos de glucosaminoglucanos: dermatán y heparán sulfato en una amplia variedad de órganos, que conlleva a una disfunción multiorgánica debilitante y fatal, con presentación clínica variable (Martins AM 2009, Muenzer J 2004).

La heterogenicidad en la mucopolisacaridosis tipo I está definida por los 3 espectros clínicos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad:

- Síndrome de Hurler (grave)
- Síndrome de Hurler- Scheie (moderada)
- Síndrome de Scheie (leve)

Sin embargo, la Academia Americana de Pediatría sugiere, que el reconocimiento de la MPS I representa una enfermedad en continuo, con variabilidad clínica considerable de acuerdo a la edad y tasa de progresión.

Algunos autores recomiendan la clasificación de los casos de MPS I en dos espectros:

- con enfermedad grave: Síndrome de Hurler
- enfermedad leve: o atenuada: Síndrome de Hurler-Scheie y síndrome de Scheie (Muenzer 2009)

## 4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de las evidencias y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica y las recomendaciones con letras, ambas en orden decreciente, de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación. Las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación, se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. 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	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, meta análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

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

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson et al, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta guía



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

#### 4.1 PREVENCIÓN PRIMARIA.

##### 4.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

##### 4.1.2 DETECCIÓN OPORTUNA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
 <p>La incidencia estimada de la MPS I es de 1 por 100,000 nacidos vivos. Se considera que aproximadamente entre el 50 y 80% de los pacientes cursan con la forma grave de MPS I.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Muenzer J 2009</i></p>
 <p>La MPS I es una enfermedad de presentación rara, sin embargo se debe investigar ante caso índice o cuadro clínico compatible.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
 <p>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 y diagnóstico prenatal.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Bay L 2008</i></p>
 <p>Los padres de un paciente con MPS I cuentan con riesgo de recurrencia de MPS I en la descendencia, por lo que se recomienda ofrecer consejo genético.</p>	<p>D [E: Shekelle] <i>Bay L 2008</i></p>

✓/R

Los padres de un paciente con diagnóstico de certeza de MPS I deben ser canalizados al servicio de genética para recibir asesoría genética por médico experto. Si se dispone del recurso, canalizar al servicio de perinatología para realizar diagnóstico prenatal.

**Punto de Buena Práctica**

E

El **diagnóstico prenatal** de MPS I en las parejas en riesgo (antecedente de hijo con MPS I), es factible mediante la determinación enzimática de alfa L-iduronidasa en:

- cultivo de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis
- cultivo de biopsia de vellosidades coriales
- o en sangre de cordón

Sin embargo la mayor certeza diagnóstica se ofrece cuando en la familia se han identificado las mutaciones y éstas son intencionadamente buscadas en los futuros embarazos.

IV

[E: Shekelle]

*Bay L 2008*

*Martins AM 2009*

*Muenzer J 2009*

R

El **diagnóstico prenatal** en las parejas en riesgo se establece a través de medición de actividad enzimática de alfa L iduronidasa o de estudio molecular en células amnióticas, fibroblastos o leucocitos fetales.

Se refiere mayor utilidad a las 18 semanas en sangre de cordón.

Sin embargo, estos procedimientos se realizan en centros especializados y su disponibilidad en el instituto es limitada.

D

[E: Shekelle]

*Martins AM 2009*

*Muenzer J 2009*

✓/R

El diagnóstico prenatal siempre debe realizarse bajo la premisa de un adecuado asesoramiento genético con:

- consentimiento informado
- evaluación de los riesgos y beneficios del procedimiento y de los resultados del estudio.

**Punto de Buena Práctica**

Los criterios para incluir una enfermedad genética en un programa de tamizaje neonatal de acuerdo al comité de tamiz neonatal para errores innatos del metabolismo de 1974 son:



- morbilidad o mortalidad significativas
- potencialmente prevenible o adecuadamente tratable
- disponer de una prueba rápida, confiable, de bajo costo y con pruebas de confirmación a posteriori
- carecer de otra prueba clínica en la etapa neonatal
- incidencia relativamente elevada

El tamizaje neonatal para MPS I no ha demostrado ser una herramienta necesaria, debido a su baja incidencia y lo impredecible del curso clínico.

**No se recomienda la realización de escrutinio en los recién nacidos por su escaso beneficio.**

IV  
[E: Shekelle]  
Bay L 2008  
McCabe LL 2002

La detección solo está indicada en:



- población en riesgo: individuos sin manifestaciones clínicas de enfermedad, con hermano afectado
- en caso de manifestaciones clínicas mínimas valorar el envío a un centro de referencia para evaluar la realización de prueba diagnóstica

D  
[E: Shekelle]  
Bay L 2008  
McCabe LL 2002

#### 4.1.3 DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y PRUEBAS PARACLÍNICAS.

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>En un estudio poblacional se determinó que el 26% de los casos de MPS I se presentó en una forma atenuada. Se debe considerar el sesgo del diagnóstico en la forma grave por la identificación de un cuadro clínico florido, para una detección más frecuente.</p>	<p>IV [E: Shekelle] Muenzer J 2009</p>

La mucopolisacaridosis tipo I se define con 3 espectros clínicos de acuerdo a la gravedad de la enfermedad:

- Síndrome de Hurler (grave)
- Síndrome de Hurler- Scheie (moderada)
- Síndrome de Scheie (leve).



Sin embargo algunos autores coinciden con la academia americana de pediatría, sugiriendo que el reconocimiento de la MPS I representa una enfermedad en continuo, con variabilidad clínica considerable de acuerdo a la edad y tasa de progresión de la enfermedad.

IV  
[E: Shekelle]  
*Muenzer J 2009*



Diferentes guías por consenso coinciden en el siguiente escrutinio y vigilancia de los niños con sospecha de MPS I:

- árbol genealógico
- historia clínica y examen físico
- somatometría
- registro iconográfico

IV  
[E: Shekelle]  
*Gac Med Mex 2008*  
*Martins 2009*

Se recomienda buscar intencionadamente en la historia clínica:



- antecedentes de hermano con diagnóstico de certeza de MPS I
- endogamia
- consanguinidad
- antecedentes de infecciones recurrentes óticas o de tracto respiratorio
- historia clínica y examen físico
- registro iconográfico

**Punto de Buena Práctica**

El grupo que desarrolló esta guía se adhiere a las consideraciones de la Academia Americana de Pediatría, considerando que la MPS I representa:



- enfermedad en continuo
- variabilidad clínica considerable de acuerdo a la edad y tasa de progresión de la enfermedad

**Punto de Buena Práctica**

Recomendando la clasificación de los casos de MPS I en dos espectros:

- enfermedad grave: Síndrome de Hurler
- enfermedad leve o atenuada: síndrome de Hurler-Scheie y síndrome de Scheie.

Diversos estudios observacionales han reportado las siguientes manifestaciones clínicas en la MPS I:

- dismorfia facial
- macrocefalia
- facies tosca (infiltrada) y/o adenoidea
- frente prominente
- puente nasal ancho y deprimido
- fosas nasales anchas
- labios gruesos
- macroglosia
- pabellón auricular engrosado
- sinofridia
- hipertrofia gingival
- talla baja desproporcionada
- tórax ancho y corto
- dificultad en la marcha
- limitación de movimientos
- giba dorsal baja
- hernias inguinales



IV  
[E: Shekelle]  
*Muenzer J 2009*  
*Gac Med Mex 2008*

La forma clínica grave se manifiesta de manera progresiva desde los dos meses de edad:

- retraso en el desarrollo
- facies tosca (hurleriana)
- macrocefalia
- infecciones recurrentes de oído y tracto respiratorio superior
- hernias: umbilical e inguinal
- hepatoesplenomegalia
- cardiomiopatía
- rigidez articular



IV  
[E: Shekelle]  
*Bay L 2008*

La forma moderada o fenotipo Hurler-Scheie se reconoce de los 3 a los 8 años de edad por:

- disostosis múltiple
- rigidez articular
- talla baja
- opacidad corneal
- hipoacusia
- valvulopatía cardíaca
- retraso psicomotor leve



IV  
[E: Shekelle]  
*Bay L 2008*

✓/R

No existen estudios publicados que hayan evaluado algún signo o síntoma en forma aislada o en conjunto como prueba diagnóstica para MPS I

Para el diagnóstico presuntivo de MPS I buscar intencionadamente manifestaciones clínicas sugestivas en los niños con antecedente de hermano con diagnóstico de certeza de MPS I o con hermano fallecido con diagnóstico de sospecha.

**Punto de Buena Práctica**

E

Algunas series ha reportado las siguientes alteraciones bucodentales:

- hipertrofia gingival
- oligodoncia
- malposición dental
- diastema

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*

*Gac Med Mex 2008*

E

Alteraciones en oídos y vía aérea:

- rinorrea
- sialorrea
- hipertrofia adenoamigdalina
- rinitis crónica
- sinusitis crónica
- otitis media serosa
- otitis media crónica
- hipoacusia progresiva conductiva, sensorial o mixta
- sordera

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*

*Gac Med Mex 2008*

*Martins 2009*

E

Alteraciones cardiovasculares:

- soplo
- disnea
- dolor precordial
- segundo ruido reforzado
- miocardiopatía hipertrófica
- valvulopatías
- hipertensión arterial sistémica
- enfermedad coronaria

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Soliman 2007*

E

Alteraciones en sistema nervioso central y periférico:

- retraso psicomotor
- hipertensión endocraneana
- hidrocefalia
- compresión radicular con manifestaciones sensitivas, motoras o ambas
- síndrome del túnel del carpo

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Soliman 2007*

*Matheus 2004*



Alteraciones oculares:

- disminución de la agudeza visual
- papiledema
- glaucoma
- atrofia del nervio óptico
- degeneración pigmentaria de la retina
- opacidad corneal
- ceguera

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*  
*Gac Med Mex 2008*  
*Martins AM 2009*  
*Soliman 2007*  
*Pitz 2009*



Alteraciones músculo esqueléticas:

- cuello corto
- geno valgo
- contracturas articulares
- limitación de los arcos de movilidad hombros y rodilla
- mano en garra
- tórax ancho y corto
- disostosis múltiple
- xifosis dorsolumbar (T11, T12, L1, L2)
- escoliosis
- displasia acetabular de cabeza humeral y femoral
- estatura normal o talla baja desproporcionada

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*  
*Gac Med Mex 2008*  
*Martins AM 2009*  
*Soliman 2007*  
*Taylor C 2008*  
*Weisstein J 2004*



Alteraciones dermatológicas:

- piel gruesa
- hipertrichosis
- cabello grueso
- mancha mongólica extensa

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*  
*Gac Med Mex 2008*



Alteraciones gastrointestinales y de pared abdominal:

- hepatoesplenomegalia
- diarrea crónica
- hernia inguinal/umbilical recidivantes

IV

[E: Shekelle]

*Muenzer J 2009*  
*Gac Med Mex 2008*  
*Martins AM 2009*



Alteraciones respiratorias:

- ronquido y respiración ruidosa
- enfermedad pulmonar obstructiva
- síndrome sinubronquial
- hiperreactividad bronquial
- apnea del sueño

IV

[E:Shekelle]

*Gac Med Mex 2008*  
*Cimaz R 2006*  
*Martins AM 2009*



La sospecha clínica puede comenzar con:

- antecedente de infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores u óticas
- giba dorsal baja
- hernia umbilical o inguinal

Estas anomalías pueden detectarse en los primeros meses de vida, incluso antes de que sean evidentes las alteraciones craneofaciales.

En los niños con antecedentes positivos y sospecha clínica de MPS I considerar el cuadro clínico de acuerdo a la edad de presentación. Se aconseja investigar por aparatos y sistemas:



- bucodentales
- oticas y vía aérea
- sistema nervioso central y periférico
- cardiovascular
- oculares
- músculo esqueléticas
- dermatológicas
- respiratorias
- gastrointestinal y de pared abdominal

IV  
[E: Shekelle]  
Bay 2008

Punto de Buena Práctica



En todo paciente que presente infecciones frecuentes de vías respiratorias superiores u óticas, giba dorsal baja, hernia umbilical o inguinal, considerar la posibilidad diagnóstica de MPS I

D  
[E: Shekelle]  
Bay 2008

Algunas guías por consenso sugieren la realización de los siguientes exámenes de laboratorio:



- biometría hemática
- química sanguínea
- proteínas totales, albúmina, globulina
- perfil de lípidos, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta y baja densidad
- enzimas hepáticas y musculares :TGO, TGP
- fosfatasa alcalina
- CPK ( total y MB)
- ácido úrico
- examen general de orina

IV  
[E: Shekelle]  
Gac Med Mex 2008  
Martins AM 2009

Algunas guías por consenso sugieren la realización de los siguientes exámenes de gabinete:



- radiografía de cráneo, de senos paranasales, lateral de cuello y de tórax
- serie ósea
- electrocardiograma
- ultrasonido abdominal
- resonancia magnética de cráneo

IV  
[E: Shekelle]  
*Gac Med Mex 2008*  
*Martins AM 2009*



No existen estudios publicados que evalúen la utilidad de los estudios paraclínicos y de gabinete en forma individual o en su conjunto, por lo que por sí mismos, no apoyan el diagnóstico de certeza de MPS I. Se recomienda que el clínico los solicite de acuerdo al cuadro clínico y evolución del paciente (individualizar). Recordar que los niños con MPS I debido al espectro clínico de la enfermedad, cuentan con un mayor grado de complejidad clínica por lo que su estudio depende de las manifestaciones clínicas y de su comorbilidad.

**Punto de Buena Práctica**

#### 4.1.4 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>El diagnóstico de certeza de la MPS I se basa en la actividad deficiente o ausente de la enzima alfa L Iduronidasa cuantificada en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fibroblastos</li> <li>• leucocitos en suero</li> <li>• gota de sangre seca en papel filtro. Anexo 3 cuadro 1</li> </ul>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Muenzer 2009</i></p>
<p><b>E</b></p> <p>La cuantificación de la actividad disminuida o ausente de la enzima alfa L Iduronidasa, hace el diagnóstico de MPS I. Realizada por medio de una gota de sangre seca en papel filtro, es útil y logísticamente conveniente. Este método ofrece ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• especialmente en términos de costo</li> <li>• factibilidad por su fácil transportación</li> <li>• requiere una mínima cantidad de sangre (una gota de sangre capilar).</li> </ul> <p>Anexo 3 cuadro 1</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Chamoles NA 2001</i></p>

**E**

Los pacientes con el genotipo grave carecen de actividad de alfa L Iduronidasa, mientras que los pacientes con enfermedad leve conservan actividad residual (< del 2% del límite inferior normal) suficiente para mejorar el fenotipo en diversos grados. Se ha descrito una pseudos deficiencia de alfa L Iduronidasa, la cual es rara y no se asocia con elevación de los niveles de glucosaminoglucanos en orina.

**IV**  
[E: Shekelle]  
Muenzer J 2009

**R**

Para establecer el diagnóstico de certeza de MPS I, determinar la actividad de la enzima alfa L Iduronidasa. Se recomienda por su accesibilidad y bajo costo, realizarla en gota de sangre seca en papel filtro. Anexo 3 cuadro 1

**D**  
[E: Shekelle]  
Muenzer J 2009

**E**

La actividad enzimática < de 10% del valor promedio de referencia, es compatible con el diagnóstico de certeza de MPS I.

**IV**  
[E: Shekelle]  
Martins AM 2009

**R**

Establecer el diagnóstico de MPS I cuando el valor de actividad enzimática de alfa L Iduronidasa sea < al 10% del promedio de referencia del laboratorio que realiza el estudio.

**D**  
[E: Shekelle]  
Martins AM 2009

**E**

Cada laboratorio debe determinar sus valores de referencia. Se recomienda medir la actividad de otras enzimas lisosomales en la misma muestra, para evaluar la adecuada preservación del material analizado.

**IV**  
[E: Shekelle]  
Martins AM 2009

El valor de referencia del Laboratorio de Enzimas Lisosomales del Departamento de Genética de la UMAE Hospital General del CMN La Raza IMSS es:

**✓/R**

- actividad enzimática normal de alfa L Iduronidasa > 2.8 pico moles/perforación/hora.

**Punto de Buena Práctica**

Se sugiere utilizar los valores de referencia del laboratorio que procesa la muestra.

**R**

Se recomienda cuantificar la actividad de una segunda enzima lisosomal como control de calidad de la muestra, e interpretar los resultados de los valores de referencia de cada laboratorio.

**D**  
[E: Shekelle]  
Martins AM 2009

**E**

La determinación de glucosaminoglucanos (GAG) en orina (heparán y dermatán sulfato) es una prueba útil pero inespecífica para el diagnóstico de la MPS I, por presentar resultados falsos negativos, especialmente si la orina está diluida, con una densidad urinaria < a 1.015 g/ml. Anexo 3 cuadro 2

**IV**  
[E: Shekelle]  
Muenzer J 2009

**E**

Los niveles de actividad deficientes o ausentes de alfa L Iduronidasa establecen el diagnóstico de MPS I. Si existe dificultad para realizar la cuantificación enzimática en presencia de datos clínicos compatibles y excreción elevada de GAG (heparán y dermatán sulfato) en orina considerar con alta sospecha de MPS I.

**IV**  
[E: Shekelle]  
Muenzer J 2009

Es conveniente contar con una muestra inicial de GAG en orina para el seguimiento y evaluación de la respuesta terapéutica.

Anexo 3 cuadro 2

**R**

En todo paciente con MPS I confirmada con la cuantificación de la actividad enzimática de alfa L Iduronidasa o por estudio molecular, se recomienda realizar determinación de GAG (heparán y dermatán sulfato) en orina, conjuntamente con la densidad urinaria, como parte del protocolo inicial y complementación diagnóstica en caso de no contar con la cuantificación de la actividad enzimática. Anexo 3 cuadro 2

**D**  
[E: Shekelle]  
Muenzer J 2009

**R**

En caso de alta sospecha clínica de MPS I y excreción elevada de GAG en orina con prueba negativa en papel filtro, debe realizarse determinación de actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos y considerar la posibilidad de otro tipo de mucopolisacaridosis.

**C**  
[E: Shekelle]  
Chamoles NA 2001

**E**

- El gen que codifica para alfa L Iduronidasa ha sido localizado en el sitio 4p16 con 14 exones y una longitud de 19 kilobase.
- En la actualidad la determinación del genotipo de un paciente MPS I no es un procedimiento de rutina para la confirmación del diagnóstico.

**IV**  
[E: Shekelle]  
Bay L 2008

**R**

Para la confirmación del diagnóstico en un paciente con MPS I no es necesario realizar rutinariamente análisis molecular.

**D**  
[E: Shekelle]  
Bay L 2008

<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; background-color: #4a86e8; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">E</div>	<p>Estudios poblaciones han publicado que las mutaciones de W402X, Q70X y P533R, son responsables de la mitad de las mutaciones en una población de origen europeo.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Martins AM 2009</i></p>
<div style="border: 1px solid orange; border-radius: 10px; background-color: #f79646; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">✓/R</div>	<p>En México no contamos con estudios que nos permitan conocer el tipo de mutación predominante. Dado el origen mestizo de nuestra población, es aconsejable no extrapolar esta información.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; background-color: #4a86e8; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">E</div>	<p>La MPS I es una enfermedad autosómica recesiva, por lo que la frecuencia y distribución de las mutaciones depende de la población estudiada.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Bay L 2008</i></p>
<div style="border: 1px solid orange; border-radius: 10px; background-color: #f79646; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">✓/R</div>	<p>Es deseable realizar estudio molecular en nuestros pacientes con MPS I, para reconocer las mutaciones presentes en la población mexicana de alto riesgo.</p>	<p>D [E: Shekelle] <i>Bay L 2008</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; background-color: #4a86e8; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">E</div>	<p>En la actualidad la principal utilidad de la genotipificación consiste en establecer el estado de portador en las familias afectadas.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Wraith JE 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; background-color: #76c73a; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">R</div>	<p>Para hacer diagnóstico de portador, debe realizarse genotipificación familiar. Sin embargo, no se recomienda realizar en forma rutinaria.</p>	<p>D [E: Shekelle] <i>Wraith JE 2005</i></p>
<div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; background-color: #4a86e8; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">E</div>	<p>Realizar diagnóstico diferencial de MPS I variedad Hurler con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otras enfermedades de depósito como:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. esfingolipidosis</li> <li>2. mucopolipidosis.</li> <li>3.</li> </ol> </li> </ul>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Cimaz R 2006</i></p>
<div style="border: 1px solid green; border-radius: 10px; background-color: #76c73a; color: white; text-align: center; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;">R</div>	<p>Se recomienda en los niños con sospecha de MPS I realizar intencionadamente diagnóstico diferencial con otras enfermedades de depósito.</p>	<p>D [E: Shekelle] <i>Cimaz R 2006</i></p>

## 4.2. TRATAMIENTO

### 4.2.1. TRATAMIENTO MÉDICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>La terapia de reemplazo enzimático (TRE) es un tratamiento etiológico específico que intenta corregir la fisiopatología subyacente de la MPS I, mediante la administración de Iduronidasa humana recombinante. Actualmente se dispone de Laronidasa, aprobada por la FDA y por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (2003). Anexo 3 cuadro 3</p>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] <i>Wraith JE 2005</i> <i>Martins AM 2009</i></p>
<p><b>E</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La enzima iduronidasa se obtiene por tecnología de ADN recombinante.</li> <li>• Se aplica vía intravenosa, semanalmente, a una dosis de 0.58 mg/Kg., por un periodo continuo.</li> </ul>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] <i>Wraith JE 2005</i> <i>Martins AM 2009</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>La TRE es el tratamiento de elección cuando se confirma MPS I. La enzima iduronidasa recombinante humana se obtiene por tecnología de ADN recombinante. Su aplicación es:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• intravenosa</li> <li>• semanalmente</li> <li>• dosis de 0.58 mg/Kg.</li> <li>• uso a largo plazo</li> <li>• se requiere consentimiento informado para el inicio de TRE.</li> <li>• La infusión inicial es de acuerdo al peso corporal del paciente</li> </ul> <p>Anexo 3 cuadro 3 y 4</p>	<p><b>D</b> [E: Shekelle] <i>Wraith JE 2005</i> <i>Martins AM 2009</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>El seguimiento a las 52 semanas de tratamiento ha evidenciado disminución y mejoría sostenida de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• excreción de GAG urinarios</li> <li>• visceromegalias</li> <li>• disminución del índice de apneas/hipopneas obstructivas del sueño</li> <li>• mejoría en la talla y el peso si se inicia tratamiento prepuberalmente.</li> </ul>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] <i>Kakkis ED 2001</i> <i>Sifuentes M 2007</i> <i>Wraith JE 2007</i></p>

**R**

Se recomienda la TRE en los casos confirmados de MPS I, con el objetivo a largo plazo de evitar la progresión de la enfermedad. Durante el seguimiento vigilar la disminución sostenida de la excreción de GAG urinarios y la mejoría de las visceromegalias, disminución de apneas/hipopneas obstructivas durante el sueño y mejoría en la talla y el peso.

**D**

[E: Shekelle]

*Kakkis ED 2001*

*Sifuentes M 2007*

*Wraith JE 2007*

**E**

Con la TRE, las alteraciones oftalmológicas permanecen estables en la mayoría de los pacientes, sin embargo el tratamiento no previene la progresión de los cambios corneales o del disco óptico, relacionados con pérdida de la función visual.

**IV**

[E: Shekelle]

*Pitz S 2007*

**R**

Considerar la TRE en los niños con MPS I lo siguiente:

- las alteraciones oftalmológicas son irreversibles
- no se previene la progresión de los cambios corneales o del disco óptico y la pérdida de la función visual
- 

**D**

[E: Shekelle]

*Pitz S 2007*

**E**

Se reconoce que la TRE con laronidasa no atraviesa la barrera hemato encefálica a la dosis recomendada y por lo tanto no se espera beneficio neurocognitivo.

En un estudio con 20 pacientes < de 5 años de edad con TRE, la evaluación posterior a un año de tratamiento, reportó ganancia en el desarrollo neurocognitivo en los niños que iniciaron tratamiento antes de los dos años; sin embargo se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si este beneficio es sostenido.

**IV**

[E: Shekelle]

*Wraith JE 2007*

**E**

Algunos gobiernos como el australiano, consideran indicación para la TRE a los pacientes con MPS I sin enfermedad neurológica (Hurler Scheie), con inicio de la terapia en cuanto se realice el diagnóstico.

En los pacientes con este diagnóstico, pero con otra condición (comorbilidad) quirúrgica o médica que pudiera impedir una respuesta adecuada al tratamiento, deberá evaluarse el no incluirse en una TRE.

En los pacientes con MPS I (Hurler Scheie) no está indicada como terapia a largo plazo, si no se plantea la realización de un trasplante de médula ósea.

El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección para los pacientes con MPS I severo. Considerar los protocolos y guías de trasplante de médula ósea locales.

**IV**

[E: Shekelle]

*Guideline for eligibility to receive treatment of mucopolisaccharidosis type 1 (MPS 1) with laronidase through the life saving drugs program 2007*

**E**

No se cuenta con evidencia fuerte que sustente mejoría y/o efecto en el desarrollo neurocognitivo a largo plazo, en los niños con MPS I con TRE, por lo que se requieren más estudios para determinarlo.

**D**

**[E: Shekelle]**

*Wraith JE 2007*

**R**

Debido a que no existe suficiente evidencia en los niños con MPS I con TRE en relación a mejoría y/o efecto en el desarrollo neurocognitivo a largo plazo, la indicación debe ser evaluada de acuerdo al grado de severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidad.

Considerar indicación para la TRE:

- niños con MPS I sin enfermedad neurológica (Hurler Scheie)
- niños con MPS I con comorbilidad quirúrgica o médica que no comprometa una respuesta adecuada al tratamiento
- niños con MPS I (Hurler Scheie) si se consideran candidatos de trasplante de médula ósea.
- el trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección para los pacientes con MPS I severo.
- integrar grupos multidisciplinarios de manejo, protocolos y guías de trasplante de médula ósea a nivel local.

**D**

**[E: Shekelle]**

*Wraith JE 2007*

*Guideline for eligibility to receive treatment of mucopolisaccharidosis type I (MPS I) with laronidase through the life saving drugs program 2007*

**E**

Se observó con la TRE en los niños con MPS I mejoría significativa de la función osteoarticular después de un año de tratamiento:

- en especial en la movilidad de los hombros, lo que representó un cambio en la función física, asociado a mejoría en la capacidad para realizar actividades de la vida cotidiana.
- las articulaciones con mayor grado de afectación tendieron a presentar mejoría más pronunciada, considerando que no se esperaría que mejoraran una vez que se producen las contracturas.
- Algunos pacientes no presentaron contracturas progresivas tal como hubiera sido esperado sin tratamiento.

**IV**

**[E: Shekelle]**

*Wraith JE 2005*

*Sifuentes M 2007*

**R**

Se recomienda la TRE a largo plazo en los niños con MPS I con el objetivo de:

- mejorar la función osteoarticular, en busca de optimizar la función, actividad física y calidad de vida en busca de evitar contracturas progresivas.

**D**

**[E: Shekelle]**

*Wraith JE 2005*

*Sifuentes M 2007*

✓/R

Sin evidencia científica que sustente el beneficio en la modificación de la dieta, que contribuya a la mejoría de este padecimiento.

**Punto de Buena Práctica**

#### 4.2.2. TRATAMIENTO NO MÉDICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p><b>E</b></p>	<p>Se han registrado resultados superiores con un envío expedito de los niños con MPS I a los centros especializados con experiencia en trasplante de médula ósea (TMO). Es aconsejable que cuenten con equipo multidisciplinario, protocolos de manejo de MPS I y de trasplante de células hematopoyéticas.</p>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] <i>Peters C 2003</i> <i>Muenzer J 2009</i></p>
<p>✓/R</p>	<p>En todo paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de MPS I, se debe referir en forma inmediata a un centro de atención especializada (tercer nivel de atención) con el objetivo de evaluar el inicio de TRE y/o TMO con la meta de incrementar la expectativa de vida y la calidad de vida.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
<p><b>E</b></p>	<p>A partir de 1980, el TMO se ha utilizado como tratamiento de enfermedades por depósito lisosomal, con reemplazo de los macrófagos defectuosos del paciente, por los macrófagos derivados de la médula del donador, por lo que se considera un método de reemplazo a largo plazo y el tratamiento de elección para la MPS I.</p>	<p><b>III</b> [E: Shekelle] <i>Souillet G 2003</i></p>
<p><b>R</b></p>	<p>El TMO se considera el tratamiento de elección para los niños con MPS I, por ser el método de reemplazo a largo plazo.</p>	<p><b>C</b> [E: Shekelle] <i>Souillet G 2003</i></p>
<p><b>E</b></p>	<p>El origen de las células madre 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.</p>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] <i>Peters C 2003</i> <i>Muenzer J 2009</i></p>

**R**

Es recomendable determinar la actividad de la enzima alfa L iduronidasa del potencial donador.

**D**

**[E: Shekelle]**

*Peters C 2003*  
*Muenzer J 2009*

Se ha demostrado la efectividad del TMO en proveer componentes metabólicos y celulares que corrigen aceleradamente la deficiencia enzimática en los niños con MPS I.

Se ha descrito en los pacientes trasplantados con células hematopoyéticas la reducción acelerada del sustrato GAG en:

- hígado
- amígdalas
- conjuntiva
- LCR
- Orina

**III, IV**

**[E: Shekelle]**

*Peters C 2003*  
*Souillet G 2003*  
*Muenzer J 2009*

**E**

Lo que se traduce en mejoría en:

- síntomas de obstrucción respiratoria
- hepatoesplenomegalia
- opacidad corneal

En otros órganos, la mejoría en las manifestaciones de la enfermedad es a largo plazo:

- falla cardíaca
- valvulopatía cardíaca

Sin embargo, se ha descrito que algunos órganos afectados presentan pobre penetración de la alfa L iduronidasa como en:

- disostosis múltiple
- afectación corneal diferente a la opacidad corneal

**R**

Los niños con MPS I deben incluirse en un protocolo de TMO. Este tratamiento modifica la deficiencia enzimática, con reducción acelerada del sustrato en los diferentes órganos y sistemas en un periodo mediano y largo plazo.

**C, D**

**[E: Shekelle]**

*Peters C 2003*  
*Souillet G 2003*  
*Muenzer J 2009*

El régimen pre TMO debe tomar en cuenta:

**E**

- condición médica del paciente
- potencial toxicidad del régimen relacionando con el TMO (daño en órganos específicos)
- progresión de la enfermedad particularmente en el SNC

**III, IV**

**[E: Shekelle]**

*Grigull L 2004*  
*Peters C 2003*

Es recomendable que el régimen pre TMO considere:

**R**

- condición médica del paciente con MPS I
- potencial toxicidad del TMO en órganos específicos
- progresión de la enfermedad primordialmente en el SNC

C, D

[E: Shekelle]

Grigull L 2004  
Peters C 2003

Souillet en su estudio evaluó a pacientes con MPS I, por consenso de un grupo multidisciplinario y de trasplante de MO, consideraron como criterios de elegibilidad para TMO:

**E**

- escalas de desarrollo
- evaluación de coeficiente de desarrollo/coeficiente intelectual
- función de sistema nervioso central (incluyendo nervios periféricos)
- evaluación neuro radiológica
- estudios genéticos y metabólico

III, IV

[E: Shekelle]

Souillet G 2003  
Muenzer J 2009

Los criterios por consenso para la elegibilidad del TMO en los pacientes con MPS I son:

**R**

- escalas de desarrollo
- evaluación de coeficiente de desarrollo/coeficiente intelectual
- función de sistema nervioso central (incluyendo nervios periféricos)
- evaluación neuro radiológica
- estudios genéticos y metabólicos

C, D

[E: Shekelle]

Souillet G 2003  
Muenzer J 2009

En los pacientes con MPS I incluidos en un programa de TMO, se debe investigar:

**E**

- si existe un donador relacionado; en caso contrario iniciar con la búsqueda de donador, para evitar daño cerebral irreversible.
- en los casos con fenotipo grave, el criterio de elegibilidad para TMO es de acuerdo a la relación de coeficiente intelectual/coeficiente de desarrollo: igual o > a 70.
- consistentemente con este criterio de elegibilidad, la Academia Americana de Pediatría reporta, que se han observado mejores resultados clínicos en relación al coeficiente de desarrollo > de 70 y edad < a 2 años al momento del trasplante.
- Peters agrega la realización en forma inmediata, antes de los 18 meses, considerando una función intelectual conservada.

III, IV

[E: Shekelle]

Souillet G 2003  
Muenzer J 2009  
Peters C 2003

En los pacientes con MPS I incluidos en un programa de TMO:

**R**

- buscar un donador relacionado
- casos con fenotipo grave el criterio de elegibilidad para TMO es de acuerdo a la relación de coeficiente intelectual/coeficiente de desarrollo: igual o > a 70
- coeficiente de desarrollo > de 70 y edad < a 2 años al momento del trasplante,
- realizar en forma pronta antes de los 18 meses de edad con función intelectual conservada

**C, D**

**[E: Shekelle]**

*Souillet G 2003*  
*Muenzer J 2009*  
*Peters C 2003*

**E**

El tratamiento con TRE juega un rol importante en el manejo pretrasplante, por lo que debe ser indicado, en busca de disminuir la gravedad de las complicaciones relacionadas con la enfermedad, en el periodo de peritransplante.

**IV**

**[E: Shekelle]**

*Peters C 2003*

**✓/R**

El grupo multidisciplinario de expertos que manejan pacientes con MPS I deben considerar los riesgos y beneficios de la TRE pre trasplante.

**Punto de Buena Práctica**

En un estudio de cohorte realizado en Francia en un periodo de 15 años, 27 pacientes con MPS I, presentaron las siguientes características clínicas:

- media para la edad al diagnóstico: 11 meses
- edad al momento del trasplante: 25 meses
- fenotipo de enfermedad más frecuente: grave en 21 casos (78%)
- 4 pacientes fallecieron, 3 por proceso infeccioso (11%);
- de los 23 pacientes que sobrevivieron, 2 presentaron progresión de la enfermedad posterior a falla del injerto y 21 (78%) se mantuvieron con funcionalidad del injerto a largo plazo (4.7 años), con completo quimerismo.

**E**

**III**

**[E: Shekelle]**

*Souillet G 2003*

**R**

Considerar en los pacientes con MPS I sometidos a TMO, los resultados más favorable es con las siguientes características:

- diagnóstico oportuno (< de 1 año de edad)
- edad del momento del trasplante 25 meses
- fenotipo de enfermedad grave (sesgo para detección por el amplio espectro de la enfermedad)

**C**

**[E: Shekelle]**

*Souillet G 2003*



Se reporta en un estudio retrospectivo una mejoría en las tasas de mortalidad del 15% en los pacientes con TMO, con una tasa de sobrevida del injerto del 56%, por lo que concluyen los autores que el riesgo aún es alto.

IV  
[E: Shekelle]  
*Muenzer J 2009*



El grupo multidisciplinario de expertos que manejan pacientes con MPS I consideran el trasplante de medula ósea como tratamiento de primera elección, sin embargo se requiere un proceso protocolizado en busca de obtener el mejor resultado.

**Punto de Buena Práctica**

Se requiere seguimiento a mediano y largo plazo en nuestra población para evaluar evolución y respuesta a las diferentes opciones terapéuticas.



Considerar el riesgo/beneficio para la elección del manejo en pacientes con MPS I. Tomar en cuenta el estado y evolución clínica del paciente para la evaluación de las diferentes alternativas terapéuticas.

IV  
[E: Shekelle]  
*Muenzer J 2009*

### 4.3. SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Diferentes guías por consenso, recomiendan la vigilancia de los niños con MPS I por un grupo de expertos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• examen físico con somatometría</li> <li>• registro iconográfico</li> </ul>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Gac Med Mex 2008</i> <i>Martins AM 2009</i></p>
	<p>Se aconseja dar seguimiento por un grupo multidisciplinario con vigilancia estrecha de la evolución y la respuesta al tratamiento.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
	<p>Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de Neurología (cada 6 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• evaluación neurológica y perímetro cefálico en &lt; de 2 años</li> <li>• evaluación psicométrica</li> <li>• resonancia magnética de cráneo con espectroscopia</li> <li>• resonancia magnética espinal</li> </ul>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Gac Med Mex 2008</i> <i>Martins AM 2009</i></p>

<b>E</b>	<p>La Resonancia Magnética (RM) de cerebro y médula espinal demostró:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anormalidades en la línea basal, incluyendo lesiones quísticas</li> <li>• signos de degeneración de la sustancia blanca y depósitos peri ventriculares</li> <li>• silla turca en forma de J</li> <li>• engrosamiento de meninges</li> <li>• estenosis cervical</li> <li>• atrofia cerebral</li> <li>• compresión medular</li> <li>• atrapamiento radicular.</li> </ul>	<p><b>IV</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Matheus G. 2004</i>  <i>Cimaz R 2006</i></p>
<b>E</b>	<p>Valoración neuropsicológica por diferentes escalas de pruebas de Coeficiente Intelectual (CI) y exámenes psicométricos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• los pacientes pueden presentar un retraso del desarrollo leve hasta severo en el primer año de vida</li> <li>• deterioro progresivo en el área sensorial y cognitiva, más acentuada en área visual y auditiva</li> </ul>	<p><b>IV</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Martins AM 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>Se recomienda seguimiento por neuropsicología y neurología con experiencia en el manejo de niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.</p>	<p><b>D</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Gac Med Mex 2008</i>  <i>Martins AM 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>Se recomienda validar los instrumentos psicométricos en la población mexicana, para minimizar los efectos de influencia cultural y social.</p>	<p><b>D</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Martins AM 2009</i>  <i>Cimaz R 2006</i></p>
<b>E</b>	<p>Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de oftalmología (cada 6 meses):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• potenciales evocados visuales</li> <li>• electroretinografía, debido que la MPS I es una enfermedad progresiva, este estudio puede ser significativo cuando no existe evidencia de anormalidades morfológicas</li> </ul>	<p><b>IV</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Gac Med Mex 2008</i>  <i>Martins AM 2009</i>  <i>Pitz S 2009</i></p>
<b>R</b>	<p>Se recomienda seguimiento por oftalmólogo con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.</p>	<p><b>IV</b>  <b>[E. Shekelle]</b>  <i>Gac Med Mex 2008</i>  <i>Martins AM 2009</i>  <i>Pitz S 2009</i></p>

Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de audiología (cada 6 meses):

La alteración puede ser conductiva y/o neurosensorial por:

- disfunción de la trompa de Eustaquio
- acúmulo de GAG en región oro faríngea
- disostosis
- daño vestibular coclear o por infecciones recurrentes

**E**

Por lo que se recomienda:

- audiometría y timpanometría con técnica especial para niños
- potenciales auditivos evocados o emisiones otoacústicas para determinar pérdida de la audición > de 25 decibeles. Las emisiones otacústicas se aconsejan en niños que no sea posible realizar audiometría y timpanometría, por su edad o por falta de cooperación.

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Muenzer J 2009*

*Wraith JE 2005*

**R**

Se recomienda seguimiento por otorrinolaringólogo con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.

**D**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Muenzer J 2009*

*Wraith JE 2005*

**E**

El seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de otorrinolaringología:

- nasofibrolaringoscopia para determinar la gravedad de la obstrucción de la vía aérea superior ya que la obstrucción con dificultad respiratoria es reportada en un 38% a 66% de los pacientes. Considerar que algunas deformidades oro faciales y oro faríngeas son progresivas.

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Wraith JE 2007*

*Cimaz R 2006*

**R**

Se recomienda seguimiento por otorrinolaringólogo con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición e invasión del recurso.

**D**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Wraith JE 2007*

*Cimaz R 2006*

**E**

Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de cardiología (cada 3 meses) en busca de los siguientes hallazgos:

- cardiomiopatía hipertrófica
- pericardio engrosado
- disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo
- valvulopatías: engrosamiento de válvulas y aparato subvalvular con insuficiencia y/o estenosis valvular mitral y/o tricuspídea
- infiltración de arterias renales, que lleva a una hipertensión arterial sistémica
- infiltración a coronarias, que se traduce en isquemia y cardiomiopatía dilatada
- infiltración del sistema de conducción produciendo arritmias

Por lo que se sugiere realizar:

- electrocardiograma
- radiografía de tórax
- ecocardiografía MB, Doppler color

IV

[E. Shekelle]

*Martins AM 2009  
Gac Med Mex 2008  
Braunlin EA 2006  
Braunlin EA 2003  
Mohan UR 2002*

**E**

Se considera que las alteraciones progresivas cardiacas, pulmonares y de la vía aérea, son una importante causa de morbilidad y mortalidad, por lo que es indispensable la evaluación de la función cardiaca, pulmonar y valvulares específicos.

IV

[E. Shekelle]

*Soliman I 2007*

**R**

Se recomienda seguimiento y manejo multidisciplinario por cardiólogo y neumólogo pediatra, con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.

D

[E. Shekelle]

*Soliman I 2007*

**E**

Los pacientes con MPS tipo I y estenosis valvular mitral, deben contar con profilaxis con antibióticos en caso procedimientos invasivos (extracciones dentales, endoscopías), para evitar endocarditis.

IV

[E. Shekelle]

*Martins AM 2009*

**R**

Se recomienda que todo paciente con MPS I con estenosis valvular mitral, deben recibir profilaxis con antibióticos en caso de requerir procedimientos invasivos.

D

[E. Shekelle]

*Martins AM 2009*

La interconsulta a anestesiología es recomendada por consenso en guías publicadas por vía aérea difícil y/o complicación secundaria a ésta:

1. obstrucción de vía aérea superior
2. lumen traqueal estrecho
3. tejido granular en vía aérea inferior
4. alteraciones cardíacas
5. inestabilidad de la articulación atlanto-axial
6. uso de relajantes musculares solamente cuando existe una vía aérea segura.

**E**

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Martins AM 2009*

Se sugiere una evaluación por parte de anestesiología para el manejo de vía aérea difícil, en los procedimientos invasivos que requieran sedación relajación

Se recomienda ante datos de obstrucción de vía aérea otorgar un seguimiento multidisciplinario.

En caso de requerir algún procedimiento invasivo se debe contar con la valoración de anestesiología con médicos expertos en el manejo de vía aérea difícil.

**R**

**D**

**[E. Shekelle]**

*Martins AM 2009*

Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de neumología (cada 6 meses) para la identificación de:

1. enfermedad de la vía aérea (sintomática o asintomática), incluida la insuficiencia respiratoria restrictiva.

Se recomienda realizar:

- pruebas de función pulmonar
- polisomnografía (puntuación del índice apnea/hipopnea (IAH)
- espirometría y capacidad vital forzada
- oximetría nocturna

**E**

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Wraith JE 2005*

*Bay L 2008*

Se recomienda seguimiento por neumólogo con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.

**R**

**D**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008*

*Martins AM 2009*

*Wraith JE 2005*

*Bay L 2008*

**E**

Se reconoce que a pesar del depósito en hígado, bazo y riñón la función se conserva. Sin embargo, existe restricción de la función pulmonar por visceromeglias. En los niños con MPS I, las determinaciones cuantitativas volumétricas mediante resonancia o tomografía, se consideran de alto riesgo por el uso de anestesia, siendo de utilidad:

- perímetro abdominal
- medición del tamaño hepático a nivel de la línea medio clavicular
- ultrasonido y gama grama hepato esplénico.

Se recomienda por parte de gastroenterología (cada 6 meses):

- ultrasonido abdominal
- gama grama hepato-esplénico
- perímetro abdominal

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008  
Martins AM 2009  
Wraith JE 2005*

**R**

Se recomienda seguimiento por gastroenterólogo con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.

**D**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008  
Martins AM 2009  
Wraith JE 2005*

Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de ortopedia y medicina física (cada 6 meses):

- serie ósea
- densitometría ósea, columna (lumbar)
- radiografía de columna dorso lumbar
- medición de desempeño físico.
- evaluación de la movilidad articular: hombro, codo y rodilla en actividades cotidianas o con la escala de CHAQ (vestirse, aseo personal, alimentarse, desplazarse, actividad física cotidiana)

**IV**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008  
Martins AM 2009  
Cimaz R 2006  
Bogunovic L 2009*

**E**

Es recomendable realizar electromiografía con maniobras de exploración específicas, en pacientes con daño neurológico y síndrome del túnel del carpo.

**R**

Se recomienda seguimiento por los servicios de ortopedia y rehabilitación con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.

**D**

**[E. Shekelle]**

*Gac Med Mex 2008  
Martins AM 2009  
Cimaz R 2006*

	<p>El registro internacional de pacientes con MPS I tienen los objetivos de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reconocer las características epidemiológicas y clínicas de los niños con MPS I</li> <li>• evaluar la efectividad y seguridad de la Laronidasa a largo plazo</li> <li>• mejorar la comprensión de la variabilidad, progresión e historia natural de la MPS tipo I</li> </ul>	<p>IV [E. Shekelle] <i>Bay L 2008</i> <i>Gac Med Mex 2008</i></p>
	<p>Es deseable la formación de un registro institucional a nivel nacional, con fines de identificar las características epidemiológicas y clínicas de los niños con MPS I en nuestro país, considerando que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• el registro es voluntario</li> <li>• consentimiento informado de los padres o tutores legales para el registro de pacientes y su evolución</li> </ul>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
	<p>Seguimiento recomendado por consenso en guías publicadas por parte de pediatría y/o la clínica de errores innatos del metabolismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• peso, talla, somatometría</li> <li>• desarrollo sexual (Tanner) y ginecología pediátrica</li> <li>• inmunizaciones</li> <li>• odontología</li> <li>• fisioterapia y terapia ocupacional</li> <li>• psicología</li> </ul>	<p>IV [E. Shekelle] <i>Martins AM 2009</i></p>
	<p>Se recomienda seguimiento por Pediatría y psicología con experiencia en el manejo de los niños con MPS I. Individualizar de acuerdo a cada caso las revisiones clínicas y la realización de los estudios paraclínicos, tomando en cuenta evolución, resultados y disposición del recurso.</p>	<p>IV [E. Shekelle] <i>Martins AM 2009</i></p>
	<p>Se recomienda en los niños con MPS I contar con esquema de vacunación completa incluyendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inmunización anual contra influenza</li> <li>• inmunización contra neumococo cada 5 años</li> </ul>	<p>IV [E. Shekelle] <i>Soliman I 2007</i></p>
	<p>Se recomienda completar esquema de inmunización de acuerdo a la edad y al estado clínico del paciente.</p>	<p>D [E. Shekelle] <i>Soliman I 2007</i></p>
	<p>Se recomienda realizar sesiones periódicas multidisciplinarias para discutir la evolución a largo plazo del paciente</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>

#### 4.4. CRITERIOS DE REFERENCIA

##### 4.4.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>Los padres de un niño afectado, son portadores obligados (heterocigotos) de la enfermedad, con un riesgo de recurrencia del 25% en futuros embarazos de un niño afectado.</p> <p>En los hermanos sanos de un niño afectado, la probabilidad de ser portadores de la enfermedad, es del 50%:</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>	<p>IV [E. Shekelle] Bay L 2008</p>
	<p>Se requiere envío inmediato a un centro especializado en el diagnóstico y manejo de los niños con MPS I y sus familiares, ante:</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>	<p>D [E. Shekelle] Bay L 2008</p>
	<p>Todo paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de MPS I, debe ser referido en forma inmediata a un centro de atención de errores innatos del metabolismo y/ o centro hospitalario con experiencia en manejo de niños con MPS I (tercer nivel de atención).</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>Los pacientes con MPS I en TRE con:</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> <p>Requieren envío a un centro especializado.</p>	<p>IV [E. Shekelle] Bay L 2008</p>

**R**

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.

**D**

[E: Shekelle]

Bay L 2008

#### 4.5 ASESORÍA GENÉTICA Y EDUCACIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p><b>E</b></p> <p>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 y diagnóstico prenatal.</p>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] Bay L 2008</p>
<p><b>✓/R</b></p> <p>Los padres de un paciente con diagnóstico de certeza de MPS I, deben ser canalizados al servicio de genética para recibir asesoría por médico experto. Si se dispone del recurso, canalizar al servicio de perinatología para realizar diagnóstico prenatal.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
<p><b>E</b></p> <p>Avalia y el Centro Nacional de Genética Médica (Centro colaborador de la OMS para el desarrollo de enfoques genéticos en la promoción de salud) se recomienda dar información (consejo genético) sobre el tipo de herencia, el riesgo de recurrencia y estado de portador.</p>	<p><b>IV</b> [E: Shekelle] Avalia T 2006</p>
<p><b>✓/R</b></p> <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</li> </ul>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>
<p><b>✓/R</b></p> <p>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. Las dos mutaciones en un paciente pueden ser distintas o idénticas sobre todo si ambos padres tienen parentesco o provienen de poblaciones endogámicas.</p>	<p><b>Punto de Buena Práctica</b></p>

Las células tienen 46 cromosomas, 23 recibidos del padre y 23 de la madre. El óvulo o espermatozoide, cuenta con un cromosoma de cada par, por lo que cada óvulo o espermatozoide provee sólo una copia del gen de iduronidasa (ya sea afectado o normal), en cada embarazo de padres portadores, la mitad de los óvulos y espermatozoides llevarán un gen anormal y la otra mitad uno normal.

Por todo ello, se dan los siguientes riesgos que se sugiere informar:

- Si ambas células sexuales (espermatozoide y óvulo) llevan la mutación, ese hijo(a) estará afectado con la enfermedad (25% de los casos).
- Si sólo una célula sexual (espermatozoide u óvulo) lleva un gen anormal y la otra un gen normal, la descendencia será portadora (sana) de uno de los genes anormales, pero no de ambos, esto ocurre con una frecuencia de 50%.
- Otro porcentaje (25%) de los hijos tendrá ambas copias normales del gen, sin presentar (sano sin ser portador de la enfermedad)
- Por ello las parejas que han tenido un hijo afectado, se conocen como parejas de alto riesgo, ya que tienen riesgo de 25% de tener otro hijo afectado.
- Si un padre es portador y el otro no, ninguno de los hijos será enfermo. Sin embargo cada uno tiene un 50% para cada futuro embarazo de ser portador.



**Punto de Buena Práctica**

## 5. ANEXOS

### 5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre diagnóstico y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo I, en la edad pediátrica.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en la edad pediátrica, en las siguientes bases de datos: Fisterra, Guidelines Internacional Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo seleccionó las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español.
2. Metodología de medicina basada en la evidencia.
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones.
4. Publicación reciente.
5. Libre acceso.

Se encontraron 3 guías por consenso, de las cuales fueron seleccionadas las siguientes:

- Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19-29
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Ribeiro-Valadares E, *et ál.* Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. *J Pediatr* 2009; 155: (S2) 32-45
- Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic disease: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31 229-239.

De estas guías se tomaron parte de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia, el proceso de búsqueda se llevó a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus, utilizando los términos y palabras claves: "therapy" "contraindications", "adverse effects", "mucopolisacaridosis", "type I", "management", "laronidase", "guidelines" "and" "or", "mucopolisacaridosis"

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en idioma inglés y español, publicados a partir del 2000.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleó el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo √ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

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

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

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

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

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

A continuación se describen las escalas de evidencia para las referencias utilizadas en esta guía y de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

### CUADRO I. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

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

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

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

### 5.3. CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

**CUADRO 1. TABLA UTILIZADA EN EL 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”**

Gota De Sangre Seca En Papel Filtro (Tarjeta Whatman)	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Muestra de talón o goteo directamente de la muestra reciente (1-3 horas), tomada en tubo lila (EDTA) y mezclada por inversión.</li> <li>2. No deben encimarse dos gotas en el mismo sitio.</li> <li>3. Secar horizontalmente las tarjetas en una superficie no absorbente.</li> <li>4. Embolsar y refrigerar o mantener en lugar fresco y seco hasta su envío.</li> </ol>	

**CUADRO 2. TABLA UTILIZADA EN EL 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”**

GLUCOSAMINOGLUCANOS (GAGS) EN ORINA Espectrofotometría/Cromatografía en capa fina 10 mL de orina preferentemente matutina	
VALORES DE REFERENCIA	
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

**CUADRO 3.  
ADMINISTRACIÓN DE LARONIDASA**

Laronidasa se administra a razón de 0.58 mg/Kg./dosis semanalmente, en una infusión endovenosa y su presentación comercial contiene 0.58 mg/ml en un vial de 5 ml lo que representa un total de 2.9 mg de la enzima por vial.

El producto debe ser conservado a una temperatura entre 2 y 8°C y debe evitarse su congelación.

Se recomienda premedicar al paciente con: antihistamínico y antipirético de 30 minutos a una hora antes del inicio de la infusión.

La FDA de los Estados Unidos recomienda incluir 0.1% de albúmina humana a la solución para la infusión. Para una infusión de 100ml se requiere 0.4 ml de albúmina humana al 25%, para una infusión de 250 ml se requiere 1 ml de albúmina humana al 25%.

El volumen total de la infusión depende del peso del paciente. Los pacientes con un peso menor de 20 Kg, deben recibir un volumen total de 100 ml y los pacientes con un peso mayor a 20 Kg, deben recibir un volumen total de 250 ml. En ambos casos, la administración se llevará a cabo en 4 horas aproximadamente.

<b>Para pacientes de 20 Kg. o menos</b>	
<b>Volumen total de la infusión de laronidasa= 100 ml</b>	
2 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
4 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
8 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
16 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
32 ml/hora	Hasta terminar la infusión

<b>Para paciente mayores de 20 Kg.</b>	
<b>Volumen total de la infusión de laronidasa= 250 ml</b>	
5 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
10 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
20 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
40 ml/hora durante 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales incrementar a . . . .
80 ml/hora	Hasta terminar la infusión

**PREMEDICACION**

Debe administrarse una hora antes de iniciar la infusión:

1. Paracetamol 10 a 15 mg/Kg./dosis por vía oral, dosis única.
2. Difenhidramina a 1.25 mg/Kg./dosis por vía oral, dosis única (sin exceder dosis total de 50mg)

**CUADRO 4**



UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
 HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
 CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
**"CENTRO PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE  
 ENFERMEDADES DE DEPOSITO LISOSOMAL"**  
**INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION E INFUSION DE LARONIDASA**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
 NSS: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_  
 SERVICIO: \_\_\_\_\_ CAMA: \_\_\_\_\_

**PREMEDICACION:**

Administrar una hora antes de la infusión de laronidasa

- **Difenhidramina 15 mg Kg. dosis. Dosis única (sin exceder dosis total de 50mg)**
- **Paracetamol 10 a 15 mg Kg. dosis. Dosis única**

**NOTA: LOS FRASCOS DE ALDURAZYME DEBEN COLOCARSE A TEMPERATURA AMBIENTE 15 MINUTOS ANTES DE LA PREPARACION Y NO DEBEN AGITARSE ENERGICAMENTE, YA QUE LA ESPUMA CREADA PUEDE DESNATURALIZAR LA ENZIMA. MOVERLOS SUAVEMENTE.  
 CADA VIAL DE ALDURAZYME CONTIENE: 2.9 mg en 5 ml.**

NUMERO DE FCOS. DE ALDURAZYME CALCULADOS POR PESO: \_\_\_\_\_

**PREPARACION PARA PACIENTES con 'o < DE 20 KG:**

- Preparar bolsa con 100 ml. de solución de Cloruro de Sodio 0.9%
- Extraer con jeringa de insulina 0.4 ml de esa solución y eliminar
- Agregar 0.4 ml de albúmina humana al 25%
- A ésta solución albuminizada extraerle los mililitros equivalentes al número de frascos calculados de laronidasa
- Agregar a la solución albuminizada restante, los frascos de laronidasa de manera lenta.
- La bolsa de solución preparada debe ser movida con suavidad para homogeneizar. **NO AGITAR LA BOLSA ENERGICAMENTE.**
- Cantidad final de solución para administrar (solución de cloruro de sodio 0.9%+albúmina al 25%+laronidasa)=100 ml

**PROCEDIMIENTO:**

1. Canalizar vena periférica y fijar. Puede usarse catéter permanente
2. Llenar el sistema de infusión con la solución preparada, sin derramar.
3. Tomar signos vitales, si están normales .....

2 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
4 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
8 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
16 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
32 ml/hora hasta completar la infusión	Tomar signos vitales cada 30 min. hasta completar la infusión

4. Iniciar la infusión con bomba de la siguiente manera:
5. Al finalizar y estar vacía la bolsa pero antes que se vacíe la línea de infusión, agregar 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, a la bolsa y continuar pasándose a la misma velocidad hasta que la bolsa este vacía nuevamente.
6. Finaliza la infusión y mantener en vigilancia al paciente pcr 30 minutos más con registro de signos vitales.



UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
"CENTRO PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE  
ENFERMEDADES DE DEPOSITO LISOSOMAL"

**INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACION E INFUSION DE LARONIDASA**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_  
NSS: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_  
SERVICIO: \_\_\_\_\_ CAMA: \_\_\_\_\_

**PREMEDICACION:**

Administrar una hora antes de la infusión de laronidasa

- **Difenhidramina 15 mg kg dosis. Dosis única (sin exceder dosis total de 50mg)**
- **Paracetamol 15 mg kg dosis. Dosis única**

**NOTA: LOS FRASCOS DE ALDURAZYME DEBEN COLOCARSE A TEMPERATURA AMBIENTE 15 MINUTOS ANTES DE LA PREPARACION Y NO DEBEN AGITARSE ENERGICAMENTE, YA QUE LA ESPUMA CREADA PUEDE DESNATURALIZAR LA ENZIMA. MOVERLOS SUAVEMENTE.**

**CADA VIAL DE ALDURAZYME CONTIENE: 2.9 mg en 5 ml.**

NUMERO DE FCOS. DE ALDURAZYME CALCULADOS POR PESO: \_\_\_\_\_

**PREPARACION PARA PACIENTES > DE 20 KG**

1. Preparar bolsa con 250 ml. de solución de Cloruro de Sodio 0.9%
2. Extraer con jeringa de insulina 1 ml de esa solución y eliminar
3. Agregar 1 ml de albúmina humana al 25%
4. A ésta solución albuminizada extraerle los mililitros equivalentes al número de frascos calculados de laronidasa
5. Agregar a la solución albuminizada restante, los frascos de laronidasa de manera lenta.
6. La bolsa de solución preparada debe ser movida con suavidad para homogeneizar. **NO AGITAR LA BOLSA ENERGICAMENTE.**
7. Cantidad final de solución para administrar (solución de cloruro de sodio 0.9%+albúmina al 25%+laronidasa)=250 ml

**PROCEDIMIENTO:**

8. Canalizar vena periférica y fijar. Puede usarse catéter permanente
9. Llenar el sistema de infusión con la solución preparada, sin derramar.
10. Tomar signos vitales, si están normales .....
11. Iniciar la infusión con bomba de la siguiente manera:

5 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
10 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
20 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
40 ml/hora por 15 minutos	Tomar signos vitales, si están normales aumentar la infusión a .....
80 ml/hora hasta completar la infusión	Tomar signos vitales cada 30 min. hasta completar la infusión

12. Al finalizar y estar vacía la bolsa pero antes que se vacíe la línea de infusión, agregar 20 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, a la bolsa y continuar pasándose a la misma velocidad hasta que la bolsa este vacía nuevamente.
13. Finaliza la infusión y mantener en vigilancia al paciente pcr 30 minutos más con registro de signos vitales.

## 5.4. MEDICAMENTOS

**CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN LA DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN EDAD PEDIÁTRICA**

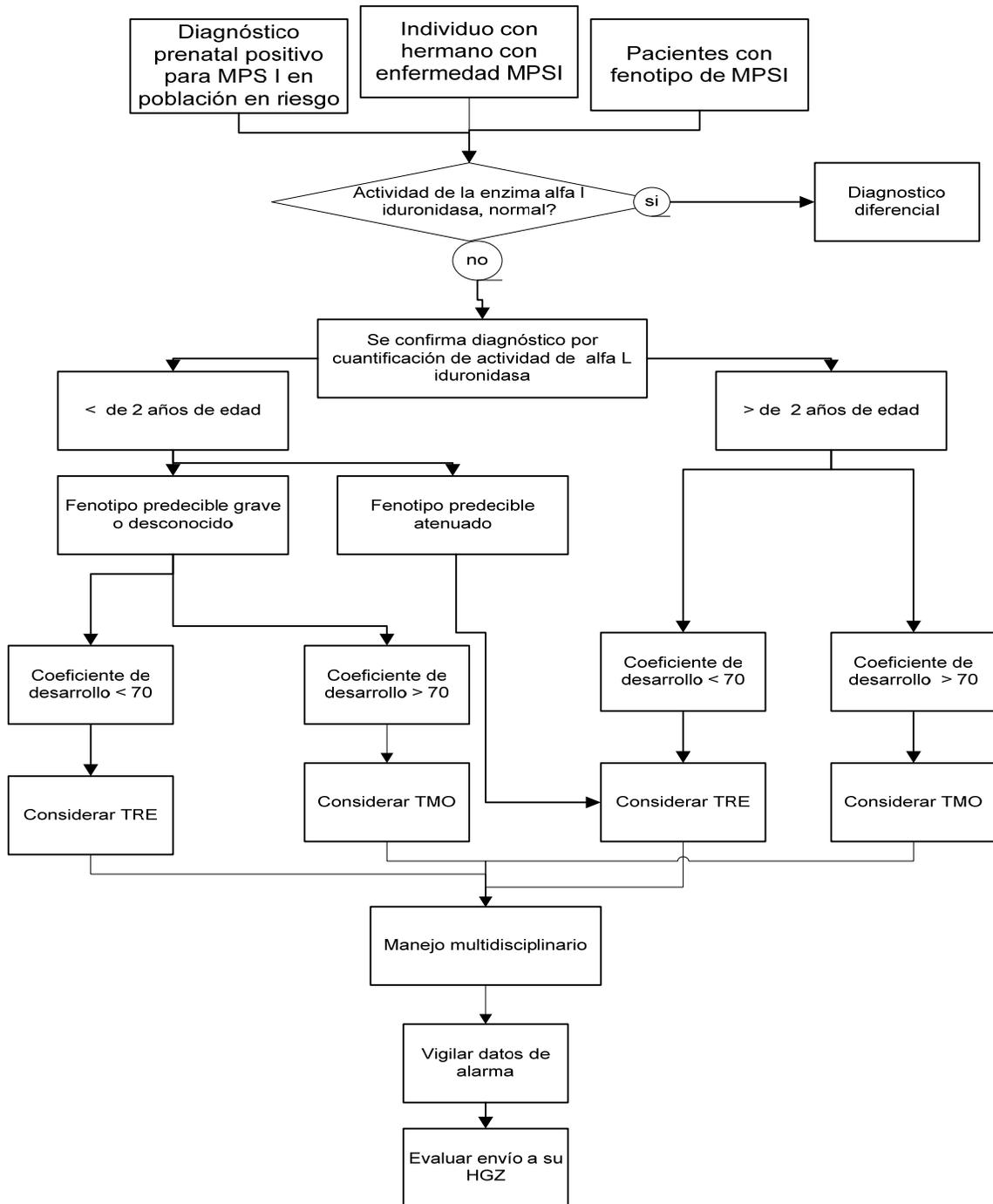
Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5547	Laronidasa	SOLUCION INYECTABLE Infusión intravenosa. Niños, adolescentes y adultos: 0.58 mg (100 U)/kg de peso corporal, semanalmente. Administrar diluido en soluciones intravenosas de cloruro de sodio al 0.9%, envasadas en frascos de vidrio (llevar la dosis reconstituida a un volumen de 100 ml si el peso del paciente es ≤ 20 kg o 250 ml si 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. Tiempo total de administración 3-4 horas.	Envase con frasco ampula con 5 ml (2.9 mg o 500 U) Cada frasco ampula 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.
0104	Paracetamol	Niños: De 6 a 12 años: 300 mg cada 4 ó 6 horas. De 2 a 6 años: 100 mg cada 6 u 8 horas. Mayores de 6 meses a un año: 100 mg cada 12 horas.	Paracetamol TABLETA 500 mg Envase con 10 tabletas.	Largo Plazo	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulo renal e hipoglucemia.	El riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren medicamentos inductores del metabolismo como: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina. El metamizol aumenta el efecto de anticoagulantes orales.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción hepática e insuficiencia renal grave. Precauciones: No deben administrarse más de 5 dosis en 24 horas ni durante más de 5 días.
0106	Paracetamol	Niños: De 6 a 12 años: 300 mg cada 4 ó 6 horas. De 2 a 6 años: 100 mg cada 6 u 8 horas. Mayores de 6 meses a un año: 100 mg cada 12 Horas	SOLUCIÓN ORAL Cada ml contiene: Paracetamol 100 mg Envase con 15 ml, gotero calibrado a 0.5 y 1 ml,	Largo Plazo	Reacciones de hipersensibilidad: erupción cutánea, neutropenia, pancitopenia, necrosis hepática, necrosis túbulo renal e hipoglucemia.	El riesgo de hepatotoxicidad al paracetamol aumenta en pacientes alcohólicos y en quienes ingieren medicamentos inductores del metabolismo como: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina. El metamizol aumenta el efecto de anticoagulantes orales.	Hipersensibilidad al fármaco, disfunción hepática e insuficiencia renal grave. Precauciones: No deben administrarse más de 5 dosis en 24 horas ni durante más de 5 días.

DETECCIÓN OPORTUNA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I EN EDAD PEDIÁTRICA

0405	Difenhidramina	Adultos: 25 a 50 mg cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 100 Mg/Kg. de peso corporal/ día. Oral. Niños de 3 a 12 años: 5 mg/Kg. de peso corporal/día, fraccionada cada 6 a 8 horas. Dosis máxima: 50 mg	JARABE Cada 100 mililitros contienen: Clorhidrato de difenhidramina 250 mg Envase con 60 ml.	Largo Plazo	Somnolencia, inquietud, ansiedad, temor, temblores, crisis convulsivas, debilidad, calambres musculares, vértigo, mareo, anorexia, náusea, vómito, diplopía, diaforesis, calosfríos, palpitaciones, taquicardia; resequedad de boca, nariz y garganta.	La administración concomitante con antihistamínicos, bebidas alcohólicas, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos u otros depresores del sistema nervioso central aumentan su efecto sedante.	Hipersensibilidad al fármaco, glaucoma de ángulo cerrado, úlcera péptica, obstrucción piloro duodenal, hipertensión arterial, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello de la vejiga, asma bronquial crónica. Precauciones: Menores de 2 años
4552	Seroalbúmina humana	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Seroalbúmina humana 12.5 g Envase con frasco ampula de 50 ml. Intravenosa Adultos y niños: De acuerdo a las necesidades del paciente, peso corporal, edad, condición cardiovascular, renal.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Seroalbúmina humana 10 g Envase con un frasco ampula de 50 ml.	Largo Plazo	Sobrecarga vascular, alteraciones del ritmo cardíaco. salivación, náusea ,vómito, escalofrío y fiebre	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, anemia grave e insuficiencia cardíaca.
3662	Seroalbúmina humana	SOLUCIÓN INYECTABLE Envase con frasco ampula de 50 ml. Intravenosa Adultos y niños: De acuerdo a las necesidades del paciente, peso corporal, edad, condición cardiovascular, renal.	SOLUCIÓN INYECTABLE Cada frasco ampula contiene: Seroalbúmina humana 10 g Envase con un frasco ampula de 50 ml.	Largo Plazo	Sobrecarga vascular, alteraciones del ritmo cardíaco. salivación, náusea ,vómito, escalofrío y fiebre	Ninguna de importancia clínica.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco, anemia grave e insuficiencia cardíaca.

## 5.5. ALGORITMOS

Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de la MPS I en edad pediátrica



## 5. GLOSARIO

**Amniocentesis:** Punción transabdominal para la obtención de líquido amniótico para su análisis bioquímico y/o cultivo de amniocitos para su análisis citogenético o molecular.

**Biopsia de Vellosidades Coriales:** Procedimiento realizado para la obtención para su análisis directo o cultivo.

**Cordocentesis:** Obtención de sangre fetal del cordón umbilical.

**Diagnóstico Prenatal:** Procedimientos bioquímicos, citogenéticos, moleculares y de imagenología, llevados a cabo durante la gestación de una pareja en riesgo de enfermedades genéticas.

**Enzima:** Molécula catalítica, generalmente de características proteicas, que incrementa la velocidad de una reacción en la que un sustrato es modificado.

**Genotipo:** Constitución genética de un individuo, sea en su totalidad o en un *locus* específico.

**Gen:** Secuencia de DNA genómico o mitocondrial que es transcrita a un RNA mensajero y traducida a una proteína.

**Glucosaminoglucanos (GAG):** Cadenas de heteropolisacáridos unidas a una pequeña cantidad de proteína. Por dar las propiedades viscosas a las secreciones se les llama mucopolisacáridos.

**Mutación:** Cambio o sustitución de un desoxiribonucleótido en la secuencia del DNA de un individuo.

**Mutación Puntual:** Cambio en la secuencia del DNA en un solo nucleótido, que origina el cambio de un aminoácido. Se anotan 482G>A o bien R117H. En el primer caso en el desoxinucleótido 482 una guanina es sustituida por una adenina, que ocasiona que en el codón 117, una Histidina (H) sustituya a una Arginina (R).

**Patrón de Herencia Autosómico Recesivo:** Se da en enfermedades genéticas cuyo gen responsable se encuentra en autosomas y que requiere ambas copias afectadas para manifestarse.

**Prevención secundaria:** Medidas específicas para prevenir complicaciones en pacientes con una enfermedad particular.

**Referencia:** Decisión médica en la que se define el envío de pacientes a un nivel de mayor capacidad resolutoria, para la atención de un daño específico a la salud, con base a criterios técnicos, médicos y administrativos.

**Unidad de contrareferencia:** Unidad de atención médica de menor complejidad a la cual se envía un paciente para continuar su tratamiento en forma integral, de acuerdo a su condición clínica y necesidades de cuidados de su salud.

**Unidad de referencia:** Unidad de atención médica de mayor complejidad o capacidad resolutoria, a la cual se envía transitoriamente un paciente para el tratamiento de un daño a la salud específico.

Abreviaturas:

Mucopolisacaridosis tipo I MPS I

Glucosaminoglucanos GAG

Escala de CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Avalu T. Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática 2006 <http://aunets.isciii.es/web/guest/>
2. 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
3. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, Krivit W. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. Am J Cardiol 2003; 92:882-86.
4. Braunlin EA, Berry JM, Whitley Ch B. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. Am J Cardiol 2006; 98:416-8
5. Bogunovic L, Doyle SM, Vogiatzi MG. Measurement of bone density in the pediatric population. Curr Opin Pediatr 2009; 21(1):77-82.
6. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa G, Bruni S, Wraight T, Buffon N. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a serie of 13 patients with Schei syndrome. Clinical and Experimental Rheumatology 2006; 24:196-202
7. Chamoles NA, Blanco MB Enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. Clin Chem 2001; 47:2098-2102
8. Enfermedades por Depósito lisosomal. Consenso mexicano de diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Gac Med Mex 2008; 144 (S1):9-13
9. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-25
10. Guideline for eligibility to receive treatment of mucopolisacaridosis type I (MPS I) with laronidase through the life saving drugs program. August 2007. <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/content/health-pbs-general-supply-othersupply>
11. Grigull L, Beilken A, Schrappe M, Das A, Luecke T, Sander A, et al. Transplantation of allogeneic CD34-selected stem after fludarabine-based conditioning regimen for children with mucopolysaccharidosis IH (M. Hurler). Bone Marrow Transplantation 2004; 35:265-9
12. Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. Med Clin (Barc) 1996; 107: 377-82.
13. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' Guides to the Medical Literature: IX. JAMA 1993; 270 (17): 2096-7
14. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001; 323 (7308):334-336. [Acceso 26 de junio de 2006]
15. Disponible en: <http://bmj.com/cgi/content/full/323/7308/334>.
16. Jovell AJ, Navarro-R MD. Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995; 105:740-43
17. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M. Enzyme-replacement therapy in mucopolisaccharidosis I N Engl J Med 2001; 344:182-8.
18. Matheus GM, Castillo M, Smith JK, Armao D, Towle D, Muenzer J. Brain MRI Findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. Neuroradiology.2004;46:666-72.
19. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Ribeiro-Valadares E, et al. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. J Pediatr 2009; 155: (S2) 32-45

20. McCabe LL, McCabe ERB. Newborn screening as a model for population screening. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002; 75:299-307
21. Mohan U, Hay A, Cleary M, Wraith J, Patel R. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide disorders. *Acta Paediatr* 2002; 91:799-804
22. Muenzer J, Fisher A. Advances in the treatment of Mucopolysaccharidosis Type I. *N Engl J Med* 2004; 350 (19): 1932-4.
23. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. Mucopolysaccharidosis I: Management and treatment guidelines. *Pediatrics* 2009; 123:19-29
24. Peters C, Steward CG. Hematopoietic cell transplantation for inherited metabolic disease: an overview of outcomes and practice guidelines. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 229-39.
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 Ophthalmolo* 2007; 125:1353-6.
26. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gary JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is it and what isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-2.
27. Scott HS, Bunge S, Gal A, Clarke LA, Morris P, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type I: diagnostic, clinical, and biological implications. *Human Mutation* 1995; 6: 288-302.
28. Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. *Developing guidelines. BMJ* 1999; 318:593-9.
29. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab* 2007; 90:171-80.
30. Soliman O, Timmermans R, Nemes A, Vletter W, Wilson J, Cate F, Geleijnse M. Cardiac abnormalities in adults with attenuated form of mucopolysaccharidosis type I. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30:750-7
31. Souillet G, Guffon N, Maire I, Taylor P, Servin F, Bleyzac N, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31 1105-17
32. Taylor C, Brady P, O'Meara A, Moore D, Dowling F, Fogarty E. Mobility in Hurler Syndrome. *J Pediatr Orthop* 2008; 28 (2): 163-8
33. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler Syndrome. Long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop* 2004, 24:97-101.
34. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:489-506
35. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, Rapaport DM et al. Enzyme replacement therapy in patients who have mucopolysaccharidosis I and are younger than 5 years: results of a multinational study of recombinant human alfa-l-iduronidase (Laronidase) *Pediatrics* 2007; 120:e37-e46

## 8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, por contribuir en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento, así como su solidaridad institucional.

<b>Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS</b>	
<b>NOMBRE</b>	<b>CARGO/ADSCRIPCIÓN</b>
Lic. Francisco García Gómez	Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS. Instituto Mexicano del Seguro Social
Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

## 9. COMITÉ ACADÉMICO.

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

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

## 10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

### Directorio sectorial.

**Secretaría de Salud**

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

**Secretario de Salud**

**Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS**

Mtro. Daniel Karam Toumeh

**Director General**

**Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE**

Lic. Jesús Villalobos López

**Director General**

**Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF**

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

**Titular del organismo SNDIF**

**Petróleos Mexicanos / PEMEX**

Dr. Juan José Suárez Coppel

**Director General**

**Secretaría de Marina**

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

**Secretario de Marina**

**Secretaría de la Defensa Nacional**

General Guillermo Galván Galván

**Secretario de la Defensa Nacional**

**Consejo de Salubridad General**

Dr. Enrique Ruelas Barajas

**Secretario del Consejo de Salubridad General**

### Directorio institucional.

**Instituto Mexicano del Seguro Social**

Dr. Santiago Echevarría Zuno

**Director de Prestaciones Médicas**

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

**Titular de la Unidad de Atención Médica**

Dr. José de Jesús González Izquierdo

**Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad**

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

**Coordinadora de Áreas Médicas**

Dr. Arturo Viniegra Osorio

**División de Excelencia Clínica**

## 11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez <b>Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud</b>	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz <b>Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud</b>	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román <b>Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC</b>	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Ávila <b>Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud</b>	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez <b>Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad</b>	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg <b>Comisionado Nacional de Protección Social en Salud</b>	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González <b>Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud</b>	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos <b>Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General</b>	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales <b>Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional</b>	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto <b>Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México</b>	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno <b>Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social</b>	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee <b>Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b>	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate <b>Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos</b>	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albalull <b>Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia</b>	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci <b>Comisionado Nacional de Arbitraje Médico</b>	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón <b>Director General de Calidad y Educación en Salud</b>	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre <b>Director General de Evaluación del Desempeño</b>	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy <b>Directora General de Información en Salud</b>	Titular
Dr. James Gómez Montes <b>Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas</b>	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega <b>Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal</b>	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García <b>Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora</b>	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz <b>Presidente de la Academia Nacional de Medicina</b>	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo <b>Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía</b>	Titular
Dra. Mercedes Juan López <b>Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud</b>	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina</b>	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez <b>Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales</b>	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro <b>Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud</b>	Asesor Permanente