

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de **Mucopolisacaridosis Tipo II**

Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica

GPC-IMSS-476-24



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE LA
DEFENSA NACIONAL

MARINA
SECRETARÍA DE MARINA

CSG
CONSEJO DE SALUBRIDAD
GENERAL



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

PEMEX
POR EL RESCATE DE LA SOBERANÍA

SNDIF
SISTEMA NACIONAL PARA
EL DESARROLLO INTEGRAL
DE LA FAMILIA



Av. Marina Nacional 60, piso 11, ala "B"
Col. Tacuba, D.T. Miguel Hidalgo,
C. P. 11410, Ciudad de México.
www.gob.mx/salud/cenetec

Publicado por CENETEC

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

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) fue elaborada con la participación de las instituciones públicas que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores se aseguraron de que la información sea completa y actual, por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía; declaran que no tienen conflicto de interés y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecten su participación ni la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

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

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

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

En la elaboración de esta GPC se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente y no sexista que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad, así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; **2024**. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-476-24/ER.pdf>

Actualización: **Total**.

ISBN en trámite.

GRUPO DE DESARROLLO

AUTORÍA

Dr. Eduardo Esparza García	Genética Médica	IMSS	UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente
Dra. Diana Michelle Cantellano García	Neurología Pediátrica	IMSS	UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI
Dra. Penélope Galván Heredia	Neurología Pediátrica	IMSS	UMAE Hospital de Especialidades No. 71, Torreón Coahuila
Dra. María Magdalena Lozano de la Rosa	Nefrología	IMSS	UMAE Hospital de Especialidades No. 71, Torreón Coahuila

COORDINACIÓN METODOLÓGICA

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
---------------------------------------	-----------	------	---

BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
---------------------------------------	-----------	------	---

VALIDACIÓN

Protocolo de Búsqueda

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatría	IMSS	Coordinación de Innovación en Salud, División de Excelencia Clínica
---------------------------------------	-----------	------	---

Guía de Práctica Clínica

Dra. Carmen Araceli Arellano Valdez	Reumatología Pediátrica	IMSS	Médico adscrito al servicio de medicina interna pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente, Guadalajara Jalisco
Dra. Laura Lizeth Flores García	Genética Médica	IMSS	Médico adscrito al servicio de genética de la UMAE Hospital de Gineco-pediatría No. 48, León Guanajuato
Dr. Luis Carlos Jiménez Chávez	Pediatría	IMSS	Jefe de Pediatría de la UMAE Hospital de Especialidades No. 25, Monterrey Nuevo León

ÍNDICE

1. Aspectos Generales.....	5
1.1. Metodología	5
1.1.1. Clasificación	5
1.2. Actualización del año 2011 al 2024	6
1.3. Introducción	7
1.4. Justificación	8
1.5. Objetivos.....	9
1.6. Preguntas clínicas	10
2. Evidencias y Recomendaciones.....	11
2.1. Diagnóstico.....	13
2.2. Abordaje Multidisciplinario	16
2.3. Tratamiento de Reemplazo Enzimático.....	25
3. Anexos	32
3.1. Diagramas de flujo.....	32
Algoritmo 1. Confirmación del diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo II	32
Algoritmo 2. Tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo II.....	33
3.2. Cuadros o figuras.....	34
3.3. Listados de recursos	38
3.3.1. Cuadro de medicamentos	38
3.4. Protocolo de búsqueda	39
3.5. Escalas de gradación.....	42
Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave	43
4. Bibliografía	45
5. Agradecimientos.....	49
6. Comité Académico	50
7. Directorio Sectorial	51
8. Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	52

1. ASPECTOS GENERALES

1.1. Metodología

1.1.1. Clasificación

Profesionales de la salud	Pediatría, medicina interna, genética.
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: E76 Trastorno del Metabolismo de los Glucosaminoglucanos. E76.1 Mucopolisacaridosis Tipo II
Categoría de GPC	Segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Médicos especialistas, médicos generales, médicos familiares, estudiantes.
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Innovación en Salud/División de Excelencia Clínica/UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente Guadalajara Jalisco/UMAE Hospital de Especialidades No. 71 Torreón Coahuila/UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI Ciudad de México
Población blanco	Niños y adultos
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social Coordinación de Innovación en Salud/División de Excelencia Clínica/UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente Guadalajara Jalisco/UMAE Hospital de Especialidades No. 71 Torreón Coahuila/UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI Ciudad de México
Intervenciones y actividades consideradas	Interrogatorio y exploración física. Evaluación clínica especializada: neumología, cardiología, neurología, ortopedia, otorrinolaringología, oftalmología, gastroenterología, genética. Estudios de laboratorio y gabinete: glucosaminoglucanos en orina, determinación de actividad enzimática de iduronato-2-sulfatasa, análisis molecular del gen IDS, radiografía de columna cervical, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, ultrasonido abdominal, tomografía axial computarizada de cráneo, electromiografía, espirometría, polisomnografía, resonancia magnética de columna, audiometría, Terapia de reemplazo enzimático con idursulfasa
Impacto esperado en salud	Mejora de la calidad de la atención médica. Identificación oportuna de complicaciones. Optimización de recursos en el tratamiento
Aspectos que no cubre la GPC	Promoción de la salud, prevención, detección, pronóstico.
Metodología	Delimitación del enfoque y alcances de la guía Elaboración de preguntas clínicas Búsqueda sistemática de la información (Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales) Evaluación de la calidad de la evidencia Análisis y extracción de la información Elaboración de recomendaciones y selección de recomendaciones clave Procesos de validación Publicación en el Catálogo Maestro
Búsqueda sistemática de la información	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 44 Número total de fuentes vigentes de la guía original: ninguna. Número total de las fuentes utilizadas en la actualización: 44 del 2012/01/08 al 2022/20/11, especificadas por tipo en el anexo de Bibliografía. Fecha de cierre de protocolo de búsqueda: noviembre/2022 Número de fuentes documentales utilizadas: 44 Guías seleccionadas: cero

	Meta-análisis: cero Revisiones sistemáticas: 1 Casos y controles: 0 Estudios de cohorte: 6 Estudios observacionales: 26 Consenso de expertos: 5 Otras fuentes seleccionadas: 6
Conflicto de interés	Todos los integrantes del grupo de desarrollo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Año de publicación	Año de publicación: 2024. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

1.2. Actualización del año 2011 al 2024

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

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

A continuación, se describen las actualizaciones más relevantes:

1. El título de la guía (en caso de que haya sido actualizado):

- Título desactualizado: Diagnóstico y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II.
- Título actualizado: Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II.

2. La actualización en evidencias y recomendaciones se realizó en:

- Diagnóstico.
- Tratamiento.
- Seguimiento.

1.3. Introducción

La Mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) también conocida como síndrome de Hunter, es un trastorno genético poco frecuente que se hereda como un rasgo ligado al cromosoma X. La incidencia reportada es variable, desde 0.38 por 100 000 recién nacidos vivos en Brasil hasta 1.09 por 100 000 en Portugal. Los países europeos generalmente presentan una incidencia más baja que en Asia Oriental, en donde la incidencia representa alrededor del 50% de todas las Mucopolisacaridosis (D'Avanzo F, 2020).

La MPS II pertenece al grupo de trastornos de almacenamiento lisosomal, se debe a un déficit de la enzima iduronato 2-sulfatasa (IDS) que cataliza la hidrólisis de los grupos 2-sulfato de dermatán sulfato y heparán sulfato. El déficit enzimático provoca la acumulación patológica de estos glicosaminoglicanos y disfunción de la mayoría de los órganos y sistemas (D'Avanzo F, 2020).

El gen que codifica la enzima iduronato 2-sulfatasa se denomina IDS y se encuentra en el locus Xq27.3-q28. Hasta la fecha, no se ha determinado una correlación genotipo-fenotipo precisa. Como sigue un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X se observa casi exclusivamente en varones., solo unas pocas mujeres han sido diagnosticadas con MPS II (Kim M, 2021). El riesgo para los hermanos depende del estado genético de la madre. Si la madre del probando tiene la variante patogénica, la probabilidad de transmitirla en cada embarazo es del 50%, los varones que hereden la variante patogénica se verán afectados mientras que las mujeres serán portadoras (Scarpa M, 2018).

Se trata de una enfermedad progresiva que involucra múltiples sistemas con un amplio espectro de síntomas clínicos (Gobierno de Chile, 2016). Si bien las variaciones del genotipo pueden causar heterogeneidad clínica (amplio rango de signos y síntomas), una mutación específica no necesariamente se relaciona con el fenotipo observado (Stapleton M, 2017).

Los pacientes parecen sanos al nacer y los síntomas suelen identificarse entre los primeros meses de vida y 4 años de edad. Las manifestaciones iniciales incluyen (cuadro 1): infecciones frecuentes del tracto respiratorio (en particular otitis media), hipersecreción de vías aéreas superiores, hernia umbilical e inguinal, diarrea intratable, hepatomegalia, esplenomegalia y lesiones cutáneas que se asemejan a la piel de naranja en el hombro, la espalda y los muslos. La facies distintiva (infiltrada) con engrosamiento de los labios y fosas nasales, así como lengua agrandada y sobresaliente, se desarrollan lentamente desde los 9 meses de edad y pueden hacerse evidentes entre los 2 y 4 años o de forma más tardía en los casos atenuados. El macrocráneo inicia en el primer año de vida. La progresión de la sintomatología varía, desde una forma grave con regresión psicomotora temprana, a una presentación atenuada que se manifiesta sin afectación cognitiva (Galimberti C, 2018; Orphanet, 2022).

El fenotipo grave de MPS II es el más frecuente y se presenta aproximadamente en el 60% de los casos, los niños con este fenotipo se desarrollan normalmente hasta alrededor de los

3 a 4 años de edad, momento en que la cognición comienza a declinar (cuadro 2). Las habilidades lingüísticas suelen adquirirse en forma lenta debido al deterioro cognitivo y a la pérdida de audición que ocurren con frecuencia en conjunto con otros síntomas. La sordera conductiva de leve a moderada es resultado de frecuentes infecciones óticas, así como anomalías del oído interno y medio incluida la deformidad de los huesecillos. Las crisis convulsivas frecuentes son otra consecuencia común de la afección del Sistema Nervioso Central (SNC). En cuanto a la hidrocefalia, por lo general se desarrolla antes de cualquier cambio de comportamiento indicativo de afectación del SNC. Esto es seguido por la presencia de dificultades en el comportamiento e hiperactividad alrededor de los 3.5 años de edad, aunque las manifestaciones del SNC pueden ocurrir mucho más tarde y presentarse como dificultad en la atención particularmente en edad escolar (Stapleton M, 2017).

Los pacientes con fenotipos atenuados no tienen afectación del SNC, lo que permite su desarrollo intelectual. Sin embargo, el examen de seguimiento a largo plazo en algunos pacientes con un fenotipo atenuado muestra una progresión lenta del compromiso del SNC y/o degeneración de la retina, en casos en los que se pudo haber considerado al inicio que no tenían participación neurológica. La talla baja es un dato presente, tanto en los fenotipos atenuados, como en los graves (Stapleton M, 2017). La mediana de edad al momento de la muerte es menor en los pacientes con compromiso cognitivo en comparación con aquellos sin compromiso cognitivo (11.7 frente a 14.1 años).

Debido a la superposición significativa de la presentación clínica y los hallazgos radiológicos, el diagnóstico diferencial de la MPS II incluye esencialmente otros tipos de mucopolisacaridosis, La deficiencia múltiple de sulfatasas, las mucopolisacaridosis tipo II y III alfa/beta, así como la mucopolisacaridosis tipo III gamma pueden presentarse con hallazgos similares a la MPS II (Scarpa M, 2018).

Por su múltiple afección, los pacientes deben ser evaluados integralmente (cuadro 3), principalmente con la finalidad de detectar y tratar con oportunidad las complicaciones asociadas al padecimiento, pero lo es indispensable también, para conocer la extensión de la enfermedad y con ello determinar si el paciente requiere de la administración de terapia de reemplazo enzimático.

1.4. Justificación

La MPS II es un padecimiento que por afectar diversos órganos y sistemas provoca una carga considerable de enfermedad en los pacientes y sus familias, particularmente en los fenotipos severos que son los que representan el mayor número de los casos.

No se tienen datos acerca de la prevalencia de esta enfermedad en México. Para proporcionar un tratamiento adecuado es indispensable establecer con certeza el diagnóstico; en el caso de la MPS II se debe llevar a cabo a través de estudios bioquímicos

específicos cuyo conocimiento e interpretación puede no ser bien conocida en el contexto médico general, dada la rareza inherente a la enfermedad.

Si bien el medicamento de reemplazo enzimático es una opción terapéutica, es necesario reconocer que debe administrarse en aquellos pacientes que por su condición clínica pueden beneficiarse con su uso, así mismo se recomienda proporcionarlo durante todo el tiempo que se demuestre dicho beneficio, por ello se deben seguir criterios de inicio, continuidad y suspensión del medicamento. No se debe olvidar que tanto los pacientes que reciben medicamento de reemplazo enzimático, como aquellos que no, tendrán beneficios en salud con el tratamiento específico de las comorbilidades que desarrollen por lo que requieren un abordaje multidisciplinario y sistematizado.

1.5. Objetivos

La Guía de Práctica Clínica **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II** forma parte del Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2019-2024.

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

- **Señalar los estudios de laboratorio mediante los cuales se establece el diagnóstico de certeza de Mucopolisacaridosis tipo II.**
- **Identificar las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos que se requieren para el abordaje multidisciplinario de pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II.**
- **Definir las indicaciones del tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Mucopolisacaridosis tipo II.**

Lo anterior, favorecerá la mejora en la calidad y efectividad de la atención a la salud contribuyendo al bienestar de las personas, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

1.6. Preguntas clínicas

1. En pacientes pediátricos y adultos con sospecha de Mucopolisacaridosis tipo II ¿cuáles son los estudios de laboratorio más útiles para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad?
2. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo II ¿cuáles son las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos que se requieren para llevar a cabo el abordaje multidisciplinario?
3. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo II, ¿cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento de reemplazo enzimático?

2. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

En apego al Manual Metodológico para la Integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud¹, las evidencias y recomendaciones incluidas en esta GPC fueron realizadas en respuesta a los criterios de priorización de las principales enfermedades en el Sistema Nacional de Salud. Por consiguiente, se convocó a un grupo de desarrollo interdisciplinario de expertos que delimitaron el enfoque, los alcances y las preguntas clínicas, que llevaron a cabo la búsqueda sistemática y exhaustiva de la información científica y al obtener los documentos realizaron la lectura crítica, extracción y síntesis de la evidencia. A continuación, formularon las recomendaciones tomando en cuenta el contexto de la evidencia según el rigor y la calidad metodológica de los estudios, considerando la magnitud del riesgo-beneficio, costo-efectividad, valores y preferencias de los pacientes, así como la disponibilidad de los insumos; finalmente se envió la GPC para validación por expertos externos. Al contar con la versión final de la GPC, se presentó para su autorización al Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica para su publicación y difusión en el Catálogo Maestro².

Los autores utilizaron para graduar las evidencias y recomendaciones, la escala³: **NICE**.

Logotipos y su significado empleados en los cuadros de evidencias y recomendaciones de esta guía⁴.



Evidencia: información científica obtenida mediante la búsqueda sistemática, que da respuesta a una pregunta clínica precisa y específica. Debe incluir la descripción del estudio, tipo de diseño, número de pacientes, características de los pacientes o de la población, contexto de realización, intervenciones, comparadores, medidas de resultados utilizados, resumen de los resultados principales, comentarios sobre los problemas específicos del estudio y evaluación general del estudio.



Recomendación clave: acción con el mayor impacto en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico, reducción en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud.



Recomendación: acción desarrollada de forma sistemática para ayudar a profesionales y pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud más apropiada a la hora de abordar un problema de salud o una condición clínica específica. Debe existir una relación lógica y clara entre la recomendación y la evidencia científica en las que se basan, tiene que ser concisa, fácil de comprender y contener una acción concreta.



Punto de buena práctica (PBP): sugerencia clínica realizada por consenso de expertos, cuando la información obtenida de la búsqueda sistemática fue deficiente, controvertida, inexistente o con muy baja calidad de la evidencia, por lo tanto, no se graduará, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud y a los pacientes a tomar decisiones sobre la atención a la salud.

¹ Metodología para la integración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. México: Secretaría de Salud, 2015. Disponible en http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/METODOLOGIA_GPC.pdf [Consulta 28/01/2019].

² Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica (CMGPC). México: Secretaría de Salud. Disponible en <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/catalogo-maestro-de-guias-de-practica-clinica-cmgpc-94842> [Consulta 28/01/2019].

³ Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base conservaran la graduación de la escala original utilizada por cada una de ellas.





⁴ Modificado del Grupo de trabajo para la actualización del Manual de Elaboración de GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Actualización del Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS); 2016 [febrero 2018]. Disponible en: [http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo]





Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

En la columna correspondiente al nivel de evidencia y grado de recomendación, el número o letra representan la calidad de la evidencia o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del primer autor y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información.

2.1. Diagnóstico

Pregunta 1. En pacientes pediátricos y adultos con sospecha de Mucopolisacaridosis tipo II, ¿cuáles son los estudios de laboratorio más útiles para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Un estudio descriptivo cuyo objetivo fue determinar la relación entre la gravedad del fenotipo de MPS II y la determinación de glucosaminoglicanos (GAGs) urinarios heparán y dermatán sulfato, incluyó 8 pacientes (fenotipo atenuado 4 y severo 4) y 4 controles sanos. Se encontró que fue posible discriminar entre individuos sanos (heparán y dermatán sulfato 24 a 51 mg/g Cr) y afectados (heparán y dermatán sulfato 103 a 458 mg/g Cr); sin embargo, no hubo diferencia en la excreción de GAGs urinarios entre los pacientes con fenotipo atenuado (103 a 458 mg/g Cr) y grave (268 a 374 mg/g Cr).</p>	<p>3 NICE <i>Mashima R, 2016</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo realizado con el objetivo de identificar la relación genotipo-fenotipo de 17 pacientes con MPS II, reportó que la determinación enzimática de IDS en fibroblastos fue de 0.01-0.56 nmol/4h/mg (normal 26-109 nmol/4h/mg) y los niveles de GAGs urinarios heparán sulfato y dermatán sulfato estaban muy elevados con respecto a los valores normales para su edad. Los niveles de actividad enzimática de IDS y de los GAGs urinarios no tuvieron correlación con la severidad del fenotipo clínico.</p>	<p>3 NICE <i>Vollebregt A, 2017</i></p>
	<p>En un estudio cuyo objetivo fue describir las características clínicas y genéticas de 15 pacientes no relacionados con MPS II, de los cuales 11 tenían fenotipo severo y 4 atenuado, se encontró que la actividad enzimática de IDS, determinada en gota de sangre seca en 9 pacientes y en plasma en 5, mostró actividad nula o muy reducida con respecto a los rangos normales: sangre seca: < 1.8 a 1.2 $\mu\text{mol/l/h}$ (normal > 5.6 $\mu\text{mol/l/h}$) y plasma: 0 a 17 mMol/l/4 h* (normal 300-800 mMol/l/4 h*).</p>	<p>3 NICE <i>Alkhzouz C, 2016</i></p>
	<p>Con el objetivo de describir las características genéticas, patológicas y estructurales del gen IDS, se realizó un estudio descriptivo que incluyó 65 pacientes con MPS II: 41 fenotipo severo y 24 atenuado. En casos con fenotipo severo, se encontraron variantes de sentido equivocado en 12 casos, sin sentido 6, cambio en el marco de lectura 6, variantes en el sitio de corte y empalme 4, grandes deleciones 4 (1 exón completo, 3 gen completo), recombinación entre IDS y el pseudogen IDS2 7, inserción de un exón 1 y una deleción pequeña 1. Entre las variantes encontradas en pacientes con fenotipo atenuado, se identificaron 21 variantes con cambio de sentido (sentido equivocado) y 2 sin sentido.</p>	<p>3 NICE <i>Mashima R, 2018</i></p>

	<p>En un estudio descriptivo, se exploró el espectro clínico y molecular de 144 pacientes con MPS II procedentes de 130 familias no relacionadas, la finalidad fue establecer una relación fenotipo genotipo de la enfermedad. Los 144 pacientes tenían reducción de la enzima IDS en leucocitos (0 a 6.4 nmol/4 h/mg). La tasa de detección de variantes patogénicas o posiblemente patogénicas fue del 95,5% por secuenciación de Sanger, amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples y RFLP. Se encontraron variantes patogénicas o probablemente patogénicas en estado hemicígoto en el 70.7 % de los probandos. Casi la mitad de las variantes causales se localizaron en el exón 3, 8 y 9. Dentro del análisis genotipo-fenotipo se consideraron los reportes previos y se encontró un 21 % de variantes conocidas con un fenotipo severo, 11 % de variantes conocidas con fenotipo atenuado y 28 % de pacientes sin una correlación genotipo-fenotipo consistente, el resto de las variantes fueron nuevas.</p>	<p style="text-align: center;">3 NICE <i>Agrawal N, 2022</i></p>
	<p>En un estudio descriptivo se analizaron retrospectivamente las características clínicas, la actividad de la enzima IDS en leucocitos y las mutaciones en el gen IDS de 25 pacientes con MPS II fenotipo severo y 5 leve. Los GAGs urinarios fueron cualitativamente positivos en los 30 pacientes afectados, lo que refleja una disminución de la tasa de degradación de los GAGs. La determinación enzimática promedio de IDS fue de 0.28 ± 0.49 (rango patológico en esta serie 0–2.1 nmol/g/min) mostrando una deficiencia severa. Se identificaron 25 variantes en 30 pacientes de 27 familias. Ninguna de las variantes fue observada en personas sanas y no se encontró una segunda variante en el mismo paciente, todas fueron clasificadas como patogénicas y probablemente patogénicas. De las 25 variantes, 16 (64%) habían sido previamente reportadas y 9 (36%) no descritas previamente. Se encontraron 12 (48%) variantes de cambio de sentido, 4 sin sentido (16%), 6 de cambio de marco de lectura (24%), 2 deleciones amplias (8%) y una variante del sitio de corte y empalme (4%). El 28% de las variantes se encontró en el exón 9 y 24% en el exón 3.</p>	<p style="text-align: center;">3 NICE <i>Zhao X, 2021</i></p>
	<p>En un consenso de expertos se señaló que existen dos enfermedades fenotípicamente similares que también tienen actividades tisulares reducidas de la enzima IDS: la deficiencia múltiple de sulfatasas que puede descartarse por un nivel normal de actividad de otra sulfatasa lisosomal y la mucopolidosis tipo II/III, misma que se puede descartar identificando niveles elevados de enzima IDS en leucocitos plasmáticos.</p>	<p style="text-align: center;">4 NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Un consenso de expertos canadienses refirió que la base de datos de mutaciones del genoma humano identifica 622 mutaciones diferentes en el gen IDS. Aunque la mayoría de las mutaciones son mutaciones sin sentido, muchos pacientes tienen grandes deleciones/duplicaciones y</p>	<p style="text-align: center;">4 NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II





	reordenamientos complejos, por lo tanto, la evaluación del estado de la mutación en pacientes con sospecha de MPS II debe incluir análisis de secuenciación, así como métodos que detecten eliminaciones y reordenamientos.	
	En pacientes con sospecha clínica de MPS II se sugiere realizar determinación de GAGs urinarios de manera cualitativa o cuantitativa. En caso de que se encuentren elevados llevar a cabo la determinación enzimática de Iduronato-2-sulfatasa (IDS) en gota de sangre seca, leucocitos en sangre periférica, plasma o fibroblastos.	D NICE <i>Raiman J, 2019</i>
	Se recomienda determinar la actividad enzimática de otra sulfatasa lisosomal, para descartar una deficiencia múltiple de sulfatasas.	D NICE <i>Raiman J, 2019</i>
	Cuando se documente disminución de la enzima IDS en sangre seca, leucocitos o fibroblastos, se debe realizar análisis molecular del gen IDS.	D NICE <i>Raiman J, 2019</i>
	El diagnóstico confirmatorio de MPS II se establece con la documentación de actividad nula o muy reducida de la enzima IDS, aunado a la identificación de una variante patogénica en el gen IDS.	D NICE <i>Raiman J, 2019</i>
	En caso de encontrar una variante nueva en el gen IDS (no reportada previamente), la mutación debe clasificarse de acuerdo con los criterios de la ACMG/AMP. En estos casos, para establecer el diagnóstico de MPS II se requiere documentar disminución de la actividad enzimática de IDS en leucocitos así como presencia de datos clínicos de la enfermedad.	PBP
	Para descartar que los resultados bajos de la actividad enzimática de IDS en DBS sean un falso positivo, se recomienda analizar una enzima lisosomal adicional para descartar un problema pre analítico en el manejo de la muestra.	PBP




2.2. Abordaje Multidisciplinario

Pregunta 2. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo II, ¿cuáles son las evaluaciones médicas y estudios paraclínicos que se requieren para llevar a cabo el abordaje multidisciplinario?







	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	Neumología	
	<p>Un estudio retrospectivo, realizado en 8 pacientes con MPS II, describió la asociación entre el grado de obstrucción de la vía aérea y la severidad de la enfermedad, encontró que la dificultad para los procedimientos orofaríngeos, así como el Índice de Apnea-Hipopnea correlacionaron con la severidad de la enfermedad (P de Spearman = 0.76, P = 0.028)</p>	<p>3 NICE <i>Iijima M, 2021</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo que evaluó la extensión del estrechamiento traqueal y bronquial, los cambios en el diámetro de las vías respiratorias durante la respiración y los efectos de estas obstrucciones en la función respiratoria de 4 pacientes adultos (de 29 a 50 años de edad con MPS II y función cognitiva normal) encontró estrechamiento difuso de toda la tráquea intratorácica y los bronquios principales, así como colapso espiratorio severo de la tráquea en todos los pacientes. A 1 cm por encima del arco aórtico, la mediana del % de colapso de la tráquea fue de 68 (rango de 60 a 77 %), a nivel del arco aórtico de 64 (rango de 21 a 93 %), para los bronquios principales fue de 58 (rango de 26 -66 %) en el lado izquierdo y 44 (rango 9-76 %) en el lado derecho. Las pruebas de función pulmonar mostraron que el colapso de las vías respiratorias provocó enfermedad obstructiva de las vías respiratorias en todos los pacientes, la cual se catalogó como grave (volumen espiratorio forzado <50 % del previsto).</p>	<p>3 NICE <i>Rutten M, 2016</i></p>
	<p>En un estudio transversal en donde se realizó broncoscopia flexible a 30 pacientes con MPS (6 MPS I, 8 MPS II, 2 MPS III, 3 MPS IV-A y 11 MPS VI), se reportó que los 8 pacientes con MPS II presentaron enfermedad laringotraqueobronquial: 4 (50%) catalogada como moderada a severa y 4 (50%) severa. Señaló que fue de particular interés, que los pacientes con MPS II neuronopático representaron la mayor proporción de pacientes traqueotomizados que fallecieron debido a complicaciones respiratorias.</p>	<p>3 NICE <i>Pires P, 2020</i></p>
	<p>En un análisis retrospectivo de 34 pacientes taiwaneses con MPS II que fallecieron entre 1995 y 2012, se informó que la edad media al fallecer de 31 de los pacientes con una forma grave de la enfermedad y deterioro cognitivo significativo fue de 13,2 ± 3,2 años, en comparación con 22,6 ± 4,3 años en los tres pacientes con la forma leve sin afectación cognitiva (n = 2) o la intermedia (n = 1) (p < 0,001). La insuficiencia respiratoria fue la</p>	<p>3 NICE <i>Lin H, 2016</i></p>

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II






	principal causa de muerte (56 %), seguida de insuficiencia cardiaca (18 %), insuficiencia orgánica postraumática (3 %) y sepsis (3 %) (n = 27).	
	Un estudio descriptivo en el cual se examinó la función respiratoria de 11 pacientes con MPS, de los cuales 3 tenían MPS II, identificó disfunción pulmonar mixta con patología predominantemente restrictiva en 10 de los casos. De los 3 pacientes con MPS II, 2 tuvieron FVC (37% y 43%) y FEV1 (38% y 45%) disminuidas comparadas con los valores normales (CVF > 80% y FEV1 > 75%), uno presentó disfunción obstructiva.	3 NICE <i>Tulebayeva A, 2022</i>
	Un estudio observacional de pacientes rusos diagnosticados con MPS II entre 1989 y 2019, que incluyó 228 casos con todas las variedades de gravedad de la enfermedad, con rango de edad al diagnóstico de 1 a 55 años, reportó que el 100% de los pacientes presentaba disminución de la capacidad pulmonar y el 55% apnea obstructiva del sueño.	3 NICE <i>Semyachkina A, 2021</i>
	En un consenso de expertos se refirió que la afectación respiratoria en pacientes con MPS II es causa importante de morbilidad y mortalidad. Se señaló que las pruebas de función pulmonar (PFP) son esenciales ya que los resultados reflejan la carga de la enfermedad respiratoria, sin embargo, realizarlas puede ser complicado debido a que su interpretación está asociada con la talla y puede existir dificultad en la cooperación del paciente que presente capacidades cognitivas limitadas.	4 NICE <i>Raiman J, 2019</i>
	Se recomienda evaluación por neumólogo/neumólogo pediatra de manera basal al momento del diagnóstico y posteriormente cada 12 meses que incluya: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación clínica: signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno basal); interrogatorio sobre frecuencia de episodios de infección respiratoria, trastornos del sueño (en cada visita) • Radiografía de tórax • Pruebas del estado funcional: caminata de 6 minutos y/o subir escaleras de 3 minutos. Realizar cada 12 meses en cuanto el paciente pueda cooperar (mayores de 5 años) • Pruebas de función respiratoria: Espirometría cada 12 meses o en cuanto el paciente pueda cooperar (mayores de 5 años) • Polisomnografía: Cada 3 a 5 años, dependiendo de la sospecha/estatus de apnea obstructiva del sueño 	D NICE <i>Raiman J, 2019</i>

	Cardiología	
	<p>En un estudio retrospectivo realizado en Turquía en 15 pacientes con MPS II, cuyo rango de edad al momento del diagnóstico fue de 11 meses a 13 años, cuyo objetivo fue presentar sus características genéticas y clínicas. Se reportó involucro cardíaco en diferentes grados de valvulopatía en 11/13 (84%) casos e hipertrofia del ventrículo izquierdo en 6/13 (46%). De los 11 pacientes con valvulopatía, la afectación de la válvula mitral se encontró en el 90% de los pacientes (10/11), aórtica 63% y tricúspide 36%.</p>	<p>3 NICE <i>Yazıcı H, 2018</i></p>
	<p>En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en Taiwán se incluyeron 48 pacientes con MPS II, el objetivo fue identificar las características cardíacas y su progresión. Se revisaron los ecocardiogramas realizados de diciembre de 1992 a febrero de 2020. El 85% presentaron alteraciones cardíacas; 37 (77%) tenían enfermedad valvular, 17 (35%) estenosis valvular y 31 (65%) insuficiencia. La valvulopatía más prevalente fue insuficiencia mitral (54%), seguida por insuficiencia aórtica (35%). Trece (27%), 22 (46%) y cuatro (8%) pacientes presentaron prolapso de válvula mitral, engrosamiento del septum interventricular e hipertrofia septal asimétrica respectivamente. La severidad de la insuficiencia mitral, estenosis mitral, regurgitación aórtica y estenosis aórtica, la existencia de enfermedad valvular, patrón anormal de remodelado de ventrículo izquierdo (VI) y engrosamiento del septum interventricular, se relacionaron de forma positiva con el aumento de la edad ($p < 0.01$). Se identificaron 8 (17%) pacientes con disfunción diastólica, sin embargo solo un (2%) paciente con disfunción sistólica. Diez (21%), cuatro (8%), y tres (6%) casos tuvieron hipertrofia excéntrica del VI, remodelado e hipertrofia concéntricos. No hubo diferencia en los hallazgos cardíacos entre formas graves o leves de MPS II.</p>	<p>3 NICE <i>Lin H, 2021</i></p>
	<p>Un estudio realizado en una cohorte de 60 pacientes italianos con MPS que incluyó 16 pacientes con MPS II, tuvo la finalidad de describir la incidencia general de afección cardíaca, el tipo de daño y su progresión en el tiempo. Reportó que antes de iniciar el tratamiento de reemplazo enzimático se detectó afección cardíaca en el 87.5 % de los pacientes con MPS II, las principales alteraciones fueron insuficiencia mitral en 12 %, insuficiencia aórtica 6 %, insuficiencia tricuspídea 4 %, hipertrofia ventricular 3%, arritmias y desordenes de conducción 3%. Respecto a la progresión se informó que en la evaluación realizada aproximadamente 6 años después del inicio de la TRE, en 3 casos se registró regresión total de la insuficiencia tricuspídea leve y en 3 regresión total de la insuficiencia mitral leve. De los pacientes restantes uno desarrolló insuficiencia aórtica leve y en los otros 9 pacientes el daño cardíaco encontrado en el momento del diagnóstico permaneció estable durante el seguimiento o empeoró a 6 años del seguimiento.</p>	<p>2+ NICE <i>Sestito S, 2022</i></p>





Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II





	<p>En un estudio cuyo objetivo fue investigar si los pediatras españoles expertos en el manejo de MPS estaban de acuerdo con las guías internacionales vigentes en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MPSII, se señaló mediante consenso (obtenido por metodología Delphi modificada) que se requiere una evaluación cardiovascular periódica.</p>	<p>4 NICE <i>González-Gutiérrez L, 2018</i></p>
	<p>Se recomienda evaluación cardiológica por lo menos una vez al año, con la finalidad de investigar en forma dirigida la presencia de cardiomiopatía hipertrófica ventricular izquierda o derecha, trastornos de la conducción, así como valvulopatías particularmente insuficiencia mitral. Se recomienda realizar los siguientes estudios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Electrocardiograma de 12 derivaciones al menos de forma anual, a fin de detectar alteraciones de la conducción o arritmias. • Ecocardiograma transtorácico de forma anual. 	<p>D NICE <i>González-Gutiérrez L, 2018</i></p>
<p>Neurología</p>		
	<p>Un estudio retrospectivo de 15 pacientes con MPS II cuyo objetivo fue evaluar sus características clínicas, bioquímicas y moleculares, reportó que el 93% de los pacientes presentaban retraso del desarrollo y discapacidad intelectual de grado variable, 27 % crisis convulsivas, 46% hidrocefalia y 53% síndrome de túnel del carpo.</p>	<p>3 NICE <i>Yazici H, 2018</i></p>
	<p>En un estudio de cohorte prospectivo que abarcó 10 años, se realizaron evaluaciones clínicas y de imagen del cráneo en 47 pacientes con diferentes tipos de MPS, la finalidad fue determinar la incidencia de craneosinostosis que pudiera contribuir al incremento de la presión intracraneal. Se encontró craneosinostosis en al menos 77% de los pacientes, de los cuales 16 (44%) padecían MPS II.</p>	<p>2+ NICE <i>Oussoren E, 2018</i></p>
	<p>Un estudio de trece pacientes con MPS II neuronopático, describió su desarrollo cognitivo a lo largo del tiempo asociado con el tipo de mutación. Los pacientes en su conjunto demostraron progresión del desarrollo hasta alrededor de los 36 a 42 meses de edad, seguido de una larga meseta y posterior deterioro. El deterioro fue lento para todo el grupo pero los pacientes con variantes sin sentido y deleciones mostraron una regresión del desarrollo más rápida que aquellos con variantes de sentido equivocado (p= 0,00033).</p>	<p>3 NICE <i>Seo J, 2020</i></p>
	<p>En un consenso de expertos se señaló que durante un período de seguimiento de 8 años, más del 75% de los pacientes con MPS II presentaron deterioro neurológico, las manifestaciones incluyeron alteración de las capacidades cognitivas, dificultad en el lenguaje, anomalías del comportamiento, problemas de sueño y/o convulsiones condiciones que pueden tener un impacto sustancial en la calidad de vida</p>	<p>4 NICE <i>Rainman J, 2019</i></p>




Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

	<p>Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de MPS II deben tener evaluación inicial y controles periódicos con neurología, especialmente para determinar la magnitud del daño neurológico y afección cognitiva. La frecuencia de los controles se deberá determinar caso a caso según la evolución, pero deberá realizarse al menos 1 vez al año para evaluar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retraso del neurodesarrollo • Magnitud del deterioro cognitivo (a través de evaluación neuropsicológica) • Alteraciones del comportamiento 	<p>D NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Se sugiere realizar los siguientes estudios para determinar el compromiso neurológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Electroencefalograma • Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio) para estudio de hidrocefalia y atrofia cerebral • Resonancia magnética nuclear de médula espinal (descartar compresión medular) • Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía) para descartar síndrome del túnel del carpo 	<p>D NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Tanto por la afección neurológica como ortopédica, los pacientes deben ser enviados al servicio de rehabilitación para manejo rehabilitatorio específico en cada caso.</p>	<p>D NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
<p>Ortopedia</p>		
	<p>En un análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con MPS II, cuyo objetivo fue evaluar la prevalencia y edad de inicio de las manifestaciones clínicas de 140 casos atendidos entre 1997 y 2017 en 14 sitios diferentes de Estados Unidos de América, se informó que la enfermedad se diagnosticó a una edad media de 3.8 años (rango 1.2 meses antes del nacimiento a 59 años). Se señaló que la carga clínica de la enfermedad fue sustancial ya que casi todos los pacientes presentaban alteraciones musculoesqueléticas (95 %) así como rigidez o deformidad articular (91 %).</p>	<p>3 NICE <i>Ayodele O, 2022</i></p>
	<p>Del historial médico obtenido del Hunter Outcome Survey (HOS; NCT 03292887), registro donde se recopila los datos de pacientes con MPS II de 124 centros en 29 países, se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos clínicos de todos los pacientes de Taiwán con MPS II (N=61) inscritos. Se identificó que el sistema musculoesquelético está afectado en todos los pacientes (100%); los signos y síntomas más prevalentes fueron rasgos faciales compatibles con MPS II (100 %; 56/56), manos en garra (98,2 %; 55/56), rigidez articular</p>	<p>3 NICE <i>Lin H, 2018</i></p>





Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II



	<p>y función limitada (96,4 %; 54/56), así como hernia inguinal (75,0%; 42/56) y umbilical (75,0%; 42/56).</p>	
	<p>En un estudio cuyo objetivo fue investigar si los pediatras españoles expertos en el manejo de MPS estaban de acuerdo con las guías internacionales vigentes en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los pacientes con MPSII, se señaló mediante consenso (obtenido por metodología Delphi modificada) que se requiere evaluación del sistema musculo esquelético y de las articulaciones al momento de establecer el diagnóstico y posteriormente en forma semestral o anual en los primeros dos años.</p>	<p>4 NICE <i>González-Gutiérrez L, 2018</i></p>
	<p>Un consenso de expertos Canadienses señalaron que para mejorar la calidad de vida los pacientes con MPS II se requiere tratar en forma multidisciplinaria las afecciones y secuelas del padecimiento, por lo que se debe evaluar la presencia de displasia de cadera, genu valgum, inestabilidad atlantoaxial y estenosis espinal.</p>	<p>4 NICE <i>Rainman J, 2019</i></p>
	<p>Se recomienda evaluación ortopédica e investigar en forma dirigida, al momento del diagnóstico y posteriormente al menos cada 12 meses, las siguientes alteraciones musculoesqueléticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Displasia erosiva de cadera: evaluaciones clínicas de los rangos de movimiento de las articulaciones, marcha y síntomas de dolor. • Genu valgum: edad ósea en la infancia y radiografías según sea necesario. • Inestabilidad atlantoaxial: signos y síntomas mielopáticos cervicales en cada visita. Radiografías de flexión/extensión de la columna cervical en la infancia y posteriormente antes de cualquier procedimiento quirúrgico y/o si hay signos clínicos de inestabilidad. • Estenosis espinal con o sin compresión de la médula espinal: signos y síntomas mielopáticos en cada visita clínica. Resonancia magnética espinal en la infancia y con cualquier síntoma nuevo. 	<p>D NICE <i>González-Gutiérrez L, 2018</i> <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Un estudio descriptivo sobre los métodos y la frecuencia de detección del síndrome del túnel carpiano en pacientes con MPS, señaló que de 1960 a 2018 se han reportado 462 casos de síndrome del túnel carpiano en pacientes con diferentes tipos de MPS: MPS I: 417 pacientes, MPS II: 22, MPS IV: 4, MPS VI: 5, tipo no especificado de MPS : 14. Se refirió que se diagnosticaron 214 pacientes mediante estudios de conducción nerviosa; en 21 casos los estudios de conducción nerviosa se combinaron con electromiografía y en 20 con ecografía nerviosa. A once pacientes solo se les realizó electromiografía. Para 237 pacientes, no se especificó ningún método de diagnóstico clínico o neurofisiológico. Para los artículos que informaron la edad promedio de diagnóstico del síndrome del túnel carpiano la media para pacientes con MPS II fue 5,3 años.</p>	<p>3 NICE <i>Patel P, 2020</i></p>

	<p>Se recomienda realizar exploración física y obtener el historial del paciente y del cuidador para investigar síndrome del túnel carpiano cada 6 meses desde el momento del diagnóstico: torpeza de las manos, reducción del uso de la mano, dificultad para agarrar objetos, torcer las tapas y escribir. Complementar con estudios de conducción nerviosa anuales en casos con evolución tórpida o si existe duda sobre el diagnóstico.</p>	<p>C NICE <i>Patel P, 2020</i></p>
	<p>Un análisis retrospectivo de los datos antropométricos recopilados de 1989 a 2020 en una cohorte de 195 pacientes con MPS [I (n=18), II (n=56), III (n=72), IVA (n=20) y VI (n = 29)] atendidos en el Children's Memorial Health Institute de Varsovia, reportó que los valores medios de la longitud corporal al nacer fueron estadística y significativamente mayores que en la población en general. Los puntajes z promedio para pacientes con MPS mostraron que hasta el mes 24 de vida, el patrón de crecimiento para todas las variedades fue similar, y los puntajes z promedio para la altura del cuerpo fueron mayores que en los gráficos de referencia. Posteriormente, los patrones de crecimiento comenzaron a diferenciarse para los grupos MPS, para los pacientes con MPS II severa entre el 6° y 7° año de vida y para pacientes con MPS II atenuada entre el 8° y 9° año. Para MPS II la tendencia de crecimiento en el primer período fue positiva pero no fue estadísticamente significativa ($p = 0,14$). En el segundo período, la tendencia fue negativa y estadísticamente significativa para todos los grupos de MPS (MPS I, $p = 0,01$; MPS II, $p = 0,01$; MPS III, $p = 0,01$; MPS IVA, $p = 0,02$), situación que se refleja en talla baja y retraso del desarrollo óseo.</p>	<p>2+ NICE <i>Rozdzynsk-Swiatkowska A, 2022</i></p>
	<p>Se sugiere llevar a cabo registro de la curva de crecimiento de acuerdo con la edad y género de cada paciente.</p>	<p>C NICE <i>Rozdzynsk-Swiatkowska A, 2022</i></p>
<p>Otorrinolaringología y Oftalmología</p>		
	<p>En un estudio descriptivo transversal para caracterizar la evaluación audiométrica en diferentes tipos de MPS, se incluyeron 53 pacientes con rango de edad de 2 a 23 años (media 12.5 años), de los cuales 12 padecían MPS II. Todos los pacientes con MPS II presentaron alteraciones audiométricas: tipo conductivo 58%, sensorial 4% y mixto 37%. El grado de pérdida auditiva se catalogó como leve en el 38% de los pacientes, moderado 8%, moderado-severo 34% y severo 20%</p>	<p>3 NICE <i>da Silveira M, 2018</i></p>

	<p>Un estudio cuyo objetivo fue evaluar retrospectivamente, a través de una revisión de expedientes y una encuesta a los cuidadores, el historial de síntomas de oído, nariz y garganta, el número de visitas de otorrinolaringología (ONG) antes de establecerse el diagnóstico de MPS y si los otorrinolaringólogos diagnosticaron la enfermedad. La cohorte estuvo constituida por 23 pacientes con MPS, la edad media al diagnóstico fue de 3.2 años (2 meses a 30 años) y 7 padecían MPS II. El 87 % (20/23) de los pacientes presentaron al menos uno de los siguientes síntomas otorrinolaringológicos antes del diagnóstico de MPS: otalgia, trastornos de las vías respiratorias, ronquidos, dificultad respiratoria nocturna, apnea del sueño, retraso del habla y sospecha de pérdida de audición. Se observó hipertrofia adenoamigdalina en todos los subtipos de MPS, así como derrame del oído medio, obstrucción de las vías respiratorias superiores y redundancia de la mucosa supraglótica. Las deformidades traqueales estuvieron presentes también en todos los tipos de MPS. En 10 de los casos (43%) evaluados por el ONG no se sospechó el diagnóstico de MPS.</p>	<p>3 NICE <i>de Araujo D, 2019</i></p>
	<p>Un estudio retrospectivo tuvo como objetivo determinar la aparición de manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con MPS en Taiwán, así como analizar el pronóstico de la intervención quirúrgica, incluido su efecto sobre los síntomas. Se revisaron 42 pacientes con una mediana de edad de 20,5 años, 35,7% presentaba MPS II y 16% MPS I. De los 42 pacientes estudiados se encontró otitis media recurrente en el 42,9% de los pacientes, hipoacusia en el 83,3% (mixta: 52,4%, conductiva: 21,4% y neurosensorial: 9,5%), infecciones de vías respiratorias superiores frecuentes en el 47,6% y síndrome de apnea obstructiva del sueño en el 35,7%. El 76% de los pacientes se sometieron a cirugía de oído, nariz y garganta que incluyó: adenoidectomía, amigdalectomía, timpanostomía con inserción de tubo de ventilación, traqueotomía o supraglotoplastia. Según el sistema de puntuación de infecciones, se observaron mejoras en la gravedad de los síntomas respiratorios y las infecciones otorrinolaringológicas después de la cirugía (puntuación media de infecciones antes vs después de la cirugía: $5,8 \pm 1,6$ vs $3,8 \pm 0,9$, $p < 0,05$). De 15 pacientes con Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño, 4 (26,7 %) demostraron una disminución del Índice Apnea Hipoapnea de más del 50 % después de la cirugía.</p>	<p>3 NICE <i>Lee Ch, 2021</i></p>
	<p>Se sugiere que la evaluación por otorrinolaringólogo basal y cada 12 meses por otorrinolaringólogo que incluya :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación clínica: detección de hipertrofia adenoidea/amigdalina, deformidades traqueales e incremento de secreciones orotraqueales, así como evaluación de frecuencia de episodios de otitis media en cada visita. • Evaluación audiológica: cada 12 meses con potenciales evocados auditivos o audiometría. 	<p>D NICE <i>da Silveira M, 2018</i> <i>de Araujo D, 2019</i> <i>Lee Ch, 2021</i></p>


Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II




	<p>En una revisión retrospectiva de expedientes clínicos con la finalidad de describir las características clínicas oftalmológicas y de estudios de electrodiagnóstico en 50 pacientes con diagnóstico de MPS. Se encontró que el rango de edad fue de 1,1 a 34,9 años; nueve presentaron MPS I, 17 MPS II, 17 MPS IV y 7 MPS VI. Las alteraciones oftalmológicas reportadas en los pacientes con MPS II fueron: ambliopía 6%, opacidad corneal 0%, miopía 11%, hipermetropía 68%, astigmatismo 61%, hipertensión ocular 55%, Inflamación del disco óptico 13%, disco óptico ahuecado 31%, retinopatía 50% y retardo en la conducción en potenciales evocados visuales 67%.</p>	<p>3 NICE <i>Lin H, 2019</i></p>
	<p>Se recomienda seguimiento oftalmológico anual para identificar trastornos de refracción, hipertensión ocular, retinopatía, edema de la cabeza del nervio óptico y atrofia óptica. La evaluación debe incluir: examen con lámpara de hendidura, fondo de ojo, agudeza visual y medición de presión ocular</p>	<p>D NICE <i>Lin H, 2019</i></p>
<p>Gastroenterología</p>		
	<p>En un estudio descriptivo cuyo objetivo fue investigar los antecedentes médicos y quirúrgicos de 61 pacientes con MPS II, se identificó involucro abdominal y del sistema gastrointestinal en el 98.2% de los casos. La presencia de hernia se identificó en el 92.9% de los casos: inguinal en el 75% y umbilical en el 25% de los casos. En total fueron realizados 20 procedimientos, el más frecuente fue hernioplastia (57.4%) el cual fue también el procedimiento más tempranamente realizado (media de edad 4.2 años). El 31.1% (19/61) de los pacientes fueron sometidos a alguna cirugía antes de recibir el diagnóstico de MPS II.</p>	<p>3 NICE <i>Hsiang-Yu L, 2018</i></p>
	<p>Un estudio retrospectivo realizado con el objetivo de revisar los resultados clínicos de 40 pacientes con MPS II tratados y no tratados con terapia de reemplazo enzimático (TRE), registró sus características clínicas iniciales y después de 1 y 2 años de seguimiento. De 36 casos de los cuales se tenían datos basales, 21 (58,33 %) tenían crecimiento hepático con una media de 4,79 cm por debajo del borde costal derecho (BCD) (DE 2,4; 2-12). En el grupo no tratado, 15/16 pacientes (93,75%) permanecieron con hepatomegalia con una media de 4,78 cm por debajo del BCD y se observó una progresión en el tamaño del hígado de 4,71 cm desde el inicio en 9 pacientes no tratados. Respecto al bazo, los datos iniciales estaban disponibles para 34 pacientes y solo 8 (23,53 %) presentaban esplenomegalia con una medida media de 4,44 cm por debajo del borde costal izquierdo (BCI). Al final del seguimiento ninguno de los pacientes tratados tuvo esplenomegalia. En el grupo no tratado, el 50% de pacientes tenían bazo palpable hasta 6,67 cm, con progresión de tamaño de 4,83 cm en 6 pacientes.</p>	<p>3 NICE <i>Racoma M, 2021</i></p>

	<p>Un consenso de expertos de España estuvo muy de acuerdo en señalar que la ecografía abdominal generalmente se realiza para medir el volumen del hígado y bazo. Sin embargo, señalaron que la resonancia magnética abdominal también se puede realizar si no se necesita anestesia o si se lleva a cabo al mismo tiempo que una resonancia magnética de la columna.</p>	<p>4 NICE González Gutiérrez, 2019</p>
	<p>Se recomienda evaluación clínica basal y una vez al año de la pared abdominal para identificar hernias (umbilical y/o inguinal) y crecimiento de hígado o bazo.</p> <ul style="list-style-type: none"> Realizar ultrasonido volumétrico hepático y esplénico al momento del diagnóstico, a los seis meses los primeros dos años; y a partir de los dos años de forma anual. Puede realizarse resonancia magnética nuclear (RMN) abdominal en caso de que no se necesite de anestesia o simultáneamente con la RMN de columna. Ante la presencia de hernias de pared se debe solicitar opinión del servicio de cirugía 	<p>D NICE González- Gutiérrez L, 2018 Hsiang-Yu L, 2018 Racoma M, 2021</p>




2.3. Tratamiento de Reemplazo Enzimático

Pregunta 3. En pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis tipo II, ¿cuáles son las indicaciones para administrar tratamiento de reemplazo enzimático?

	EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO
	<p>Una revisión sistemática de Ensayos Controlados Aleatorizados realizados de 1980 a noviembre de 2015, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) con idursulfasa para el tratamiento de pacientes con MPS II, comparado con otras intervenciones, placebo o no intervención, identificó solamente un estudio con los siguientes desenlaces:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aumento en distancia recorrida en 6 minutos en el grupo que recibió idursulfasa semanal comparado con placebo: diferencia media 37 metros (95% CI 6.52 a 67.48) Reducción de volumen hepático basal en ambos grupos de idursulfasa vs placebo: grupo semanal diferencia media -24.50 (95% CI -28.94 a -20.06); grupo bisemanal diferencia media -23.20 (95% CI -27.78 a -18.62). Reducción de volumen esplénico basal respecto a placebo en ambos grupos de idursulfasa: grupo semanal diferencia media MD -32.30 (95% IC -41.79 to 	<p>1+ NICE da Silva E, 2016</p>

	<p>-22.81); grupo bisemanal diferencia media de -27.00 (95% IC -37.35 to -16.6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la excreción urinaria de glucosaminglicanos respecto al basal en el grupo idursulfasa semanal: MD -207.40 (95% CI -284.85 a -129.95)]; así como en el grupo de dosis bisemanal: MD -173.20 (95% CI -240 a -105.56). • Sin diferencia en el porcentaje de la capacidad vital forzada predicha, entre el grupo tratado semanalmente con idursulfasa y placebo: diferencia media 2.70 (95% CI -2.12 a 7.52); ni entre el grupo que recibió idursulfasa bisemanal vs placebo: diferencia media -0.75 (95% CI -4.98 a 3.49). 	
	<p>Un estudio de cohorte en el cual se enrolaron 1096 pacientes con MPS II de 124 centros de 29 países, que tuvo por objetivo reportar los resultados clínicos del uso de TRE después de 3 o más años de tratamiento, en donde la mediana de edad al primer tratamiento fue de 6.2 (2.1 - 18.2) años y la mediana de duración del TRE fue de 56.3 (18.2 - 97,6) meses. Se reportó que los niveles de glicosaminoglicanos urinarios disminuyeron desde el inicio hasta el año 3 : -201.0 (-591.4 -21.9) µg/mg de creatinina [n = 121]; en el año 3 de TRE se observó mejoría en: distancia de la prueba de marcha de 6 minutos 10.6 metros (-33,6- 50.8) (n = 26); capacidad vital forzada absoluta 29.7 % (-13.4- 66.7) (n = 23); volumen espiratorio forzado absoluto en 1 segundo 22.8 % (-15.2-62.1) (n = 22); tamaño palpable del hígado -54.5 % (-85.7- 50.0) (n = 53); tamaño palpable del bazo -33.3 % (-80.0-33.3) (n = 17). En 52 pacientes se reportó mejoría del índice de masa del ventrículo izquierdo (MVI), cambio medio desde la basal -8.5 g/m2 (30.5-19.3) correspondiendo a un cambio de porcentaje medio desde la basal de -9.3 %(-31.5-19.7). En pacientes sin hipertrofia del ventrículo izquierdo en la medición basal, la MVI no incrementó comparado con su medición basal durante los 3 años de tratamiento: año 3, -2.8 [-25.3-58.7] g/m2 [n = 40 edad media, 8.4 (5.2-17.3) años].</p>	<p>2+ NICE <i>Muenzer J, 2017</i></p>
	<p>En un estudio de cohorte prospectivo en donde se incluyeron 895 pacientes, 800 con TRE y 95 sin TRE, se documentó una media de supervivencia de 33 años (30.4 a 38.4) en el grupo tratado y 21.2 años (16.1 a 31.5) en el no tratado. De manera global el 15.5% del grupo tratado y 29.5% de los no tratados fallecieron. Un modelo de Cox ajustado reportó un menor riesgo de muerte en un 54% (95 CI : 0.29 a 0.72) en los tratados comparados con los no tratados HR, 0.46 (95% CI : 0.29 a 0.72). Los pacientes con deterioro cognitivo tuvieron un riesgo 5 veces mayor de morir que aquellos sin dicho deterioro HR, 4.84 [3.13-7.47].</p>	<p>2+ NICE <i>Burton B, 2017</i></p>
	<p>Un estudio de cohorte cuyo objetivo fue reportar el resultado obtenido en 110 pacientes con MPS II, desde que se introdujo comercialmente el TRE en Inglaterra señaló:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida: 33 pacientes fallecieron durante el período de seguimiento, 16/78 (20.5%) recibieron TRE y 17/18 (94.4%) 	<p>2+ NICE <i>Broomfield A, 2019</i></p>




Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

	<p>nunca la recibieron. La supervivencia prevista a los 21 años de los que solo recibieron TRE fue del 52% y para los no tratados fue del 9% ($p < 0.001$). La mediana de edad de muerte en aquellos que nunca recibieron TRE fue de 11.48 años (0.5 a 19.17) vs 16.67 años (9.58 a 20.58) para los tratados con ERT ($p < 0.0001$).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardíaco: resolución de hipertrofia ventricular izquierda en 6 pacientes (seguimiento 14 meses a 13 años); progresión de enfermedad valvular en 18/46 (40%). • Respiratorio: Capacidad Vital Forzada (% teórico) de pacientes que iniciaron TRE antes de los 8 años 69 % (rango = 34-86 %) vs 48 % (25-108) ($p = 0.045$) en inicio después de los 8 años. 	
	<p>En un estudio descriptivo en donde se analizaron retrospectivamente los reportes ecocardiográficos de 48 pacientes con MPS II, uno de los objetivos fue evaluar el impacto de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en la estructura y función cardíaca. Se compararon los parámetros ecocardiográficos entre dos grupos: 1) 12 pacientes sin TRE que tenían hasta 17 años de registro de datos ecocardiográficos de seguimiento y 2) nueve pacientes con TRE que tenían hasta 12 años de datos de seguimiento. Los cambios en la puntuación z del IMVI mejoraron en los que recibieron TRE en comparación con los que no recibieron TRE: 0.05 vs 1.52 ($p < 0.05$). El score de severidad de estenosis mitral, regurgitación mitral, estenosis aórtica y regurgitación aórtica mostraron progresión gradual en ambos grupos ($p > 0.05$).</p>	<p>3 NICE <i>Lin H, 2021</i></p>
	<p>Se recomienda proporcionar TRE con idursulfasa como parte del tratamiento de los pacientes con MPS II cuando se identifiquen criterios para uso.</p>	<p>C NICE <i>Muenzer J, 2017 Burton B, 2017 Broomfield A, 2019</i></p>
	<p>La dosis recomendada de Idursulfasa para la terapia de reemplazo enzimático de pacientes con MPS II es de 0.5 mg/kg en un esquema semanal.</p>	<p>A NICE <i>da Silva E, 2016</i></p>



	<p align="center">CRITERIOS PARA UTILIZAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO CON IDURSULFASA</p>	
<p align="center">E</p>	<p>En un estudio de cohorte retrospectivo realizado para evaluar la relación entre supervivencia y edad de diagnóstico en diferentes tipos de MPS, se incluyeron 175 pacientes diagnosticados entre 1985 y 2019: 21 (12%), 78 (45%), 33 (19%), 32 (18%) y 11 (6%) con MPS tipo I, II, III, IV y VI respectivamente. La mediana de edad al diagnóstico en MPS II fue de 3.8 años. De acuerdo con curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que se elaboraron para pacientes diagnosticados antes y después del año 2000, la edad en el momento del diagnóstico se correlacionó positivamente con la esperanza de vida ($p < 0.01$). Respecto a los pacientes con MPS II la mediana de edad de muerte fue 14.1 años, los pacientes con deterioro cognitivo tuvieron una esperanza de vida más corta que aquellos sin deterioro cognitivo (13.1 años vs 18.2 años).</p>	<p align="center">2+ NICE</p> <p><i>Hsiang-Yu L, 2020</i></p>
<p align="center">E</p>	<p>Un grupo de expertos que se reunieron para establecer por consenso directrices actualizadas sobre el diagnóstico y manejo de pacientes con MPSII en Canadá, señaló que se requiere identificar aquellos casos que se beneficiarán clínicamente con el medicamento, el momento para iniciarlo y los casos en que no es recomendable continuarlo. Además los pacientes que reciben TRE ameritan seguimiento y control para determinar la eficacia del medicamento en las manifestaciones no relacionadas con el SNC, así como evaluar el desarrollo y progresión de síntomas neurológicos (cuadro 4).</p>	<p align="center">4 NICE</p> <p><i>Raiman J, 2019</i></p>
<p align="center">E</p>	<p>A partir de los resultados de un consenso realizado con metodología Delphi, de la revisión bibliográfica y de la experiencia clínica y sus opiniones, un grupo de expertos españoles desarrolló recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de reemplazo enzimático de pacientes con MPS II (cuadro 4).</p>	<p align="center">4 NICE</p> <p><i>González-Gutiérrez L, 2018</i></p>
<p align="center">E</p>	<p>Expertos que analizaron la evidencia científica respecto a idursulfasa, establecieron criterios de elegibilidad, continuidad y suspensión de dicho medicamento, para proporcionarlo a pacientes con MPS II a través de un programa subsidiado por el gobierno australiano (cuadro 4).</p>	<p align="center">4 NICE</p> <p><i>Australian Government, 2018</i></p>
<p align="center">E</p>	<p>El Comité Terapéutico del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (ACMG) llevó a cabo una revisión sistemática basada en la evidencia disponible sobre el tratamiento de MPS II. El propósito fue utilizar la revisión como base para un proceso Delphi con expertos en diversas disciplinas que atienden pacientes con MPS II, con la finalidad de desarrollar recomendaciones por consenso sobre el tratamiento de la enfermedad (cuadro 4).</p>	<p align="center">4 NICE</p> <p><i>McBride K, 2020</i></p>

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

	<p>Un consenso de expertos de Canadá refirió que si bien la idursulfasa no cruza la barrera hematoencefálica y se reconoce que no tendrá un efecto directo sobre los aspectos neurocognitivos de la MPS II, se puede tener en cuenta su efecto en áreas en que podría impactar positivamente en aquellos pacientes con afectación neurocognitiva (por ejemplo sobre la afección somática). No obstante, se debe evaluar la progresión de enfermedad neurológica o somática hasta un punto en que se considere que ya no es susceptible de TRE (por ejemplo si el paciente recibe alimentación por gastrostomía debido a una incapacidad para deglutir y/o estado vegetativo).</p>	<p>4 NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Un consenso elaborado con la finalidad de estandarizar el manejo clínico de la MPS II en Chile, señaló en las formas graves de la enfermedad, quedará sujeto a criterio el decidir si es adecuado proporcionar TRE cuando el paciente presente deterioro cognitivo importante o pérdida la marcha independiente.</p>	<p>4 NICE <i>Gobierno de Chile, 2016</i></p>
	<p>Se recomienda proporcionar TRE con idursulfasa tempranamente en el curso de la enfermedad, siempre y cuando esté precedida por una evaluación clínica completa y se indique de acuerdo con criterios establecidos para iniciarla, evaluar su continuidad y/o suspensión.</p>	<p>D NICE <i>Raiman J, 2019</i></p>
	<p>Se sugiere iniciar TRE con idursulfasa en pacientes menores de 5 años de edad, cuando se cumplan todos los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado de MPS II. 2. Evaluaciones multidisciplinarias basales completas. 3. Paciente sintomático. <p>En pacientes con retraso global del desarrollo y alteraciones conductuales, se debe proporcionar información clara a la familia de que el TRE será suspendido cuando se detecte enfermedad significativa del SNC.</p>	<p>D NICE <i>González-Gutiérrez L, 2018</i> <i>Australian Government, 2018</i> <i>Raiman J, 2019</i> <i>McBride K, 2020</i></p>
	<p>Los consensos internacionales no definen el concepto “paciente sintomático”, por lo que el grupo elaborador de la guía sugiere considerar paciente sintomático al que presente cualquiera de las siguientes manifestaciones de la enfermedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia o esplenomegalia demostrada por estudio de imagen. • Obstrucción de la vía aérea. • Rigidez articular: restricción del rango de movilidad articular en hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos. • Afección cardíaca: disfunción miocárdica documentada por fracción de eyección disminuida. • Talla baja: después de haber descartado otras causas de talla baja diferentes a MPS II. 	<p>PBP</p>

	<p>Se sugiere iniciar TRE con idursulfasa en pacientes mayores de 5 años de edad, cuando se cumplan todos los siguientes criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado de MPS II. 2. Evaluaciones multidisciplinarias basales completas. 3. Cualquiera de las siguientes manifestaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño. • Alteración de pruebas de función respiratoria documentada por disminución de la Capacidad Vital Forzada predicha por debajo del 80%. • Contracción articular: restricción del rango de movilidad articular de más de 10 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos. • Afección cardíaca: disfunción miocárdica (fracción de eyección menor del 56%). 	<p style="text-align: center;">D NICE</p> <p><i>Australian Government, 2018 Raiman J, 2019 McBride K, 2020</i></p>
	<p>No se recomienda iniciar TRE ante cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente asintomático. • Cualquiera de las siguientes manifestaciones neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> - Imposibilidad para deambular (que no sea explicable únicamente por afección musculoesquelética). - Incapacidad para la deglución de origen neurológico. - Estado vegetativo. • Estado avanzado de MPS II en donde la TRE no tiene beneficio alguno. • Presencia de otra enfermedad que amenace la vida o en la que el pronóstico sea poco probable que se vea influenciado por la TRE. 	<p style="text-align: center;">D NICE</p> <p><i>Gobierno de Chile, 2016 González-Gutiérrez L, 2018 Australian Government, 2018 Raiman J, 2019 McBride K, 2020</i></p>
	<p>Se recomienda suspender el tratamiento de reemplazo enzimático ante la presencia de alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cualquiera de las siguientes manifestaciones neurológicas: <ul style="list-style-type: none"> - Imposibilidad para deambular (que no sea explicable únicamente por afección musculoesquelética). - Estado vegetativo. - Incapacidad para la deglución de origen neurológico. • Progresión de enfermedad somática en un grado en el que no sea tratable por la TRE. • Comorbilidad grave en la que el TRE no tenga efecto alguno. • Desarrollo de otra enfermedad grave o que amenace la vida, de tal manera que el pronóstico a largo plazo no se verá influenciado por la TRE o que pueda razonablemente comprometer su respuesta. • Falta de la adherencia al calendario de infusión 	<p style="text-align: center;">D NICE</p> <p><i>Gobierno de Chile, 2016 Australian Government, 2018 Raiman J, 2019</i></p>

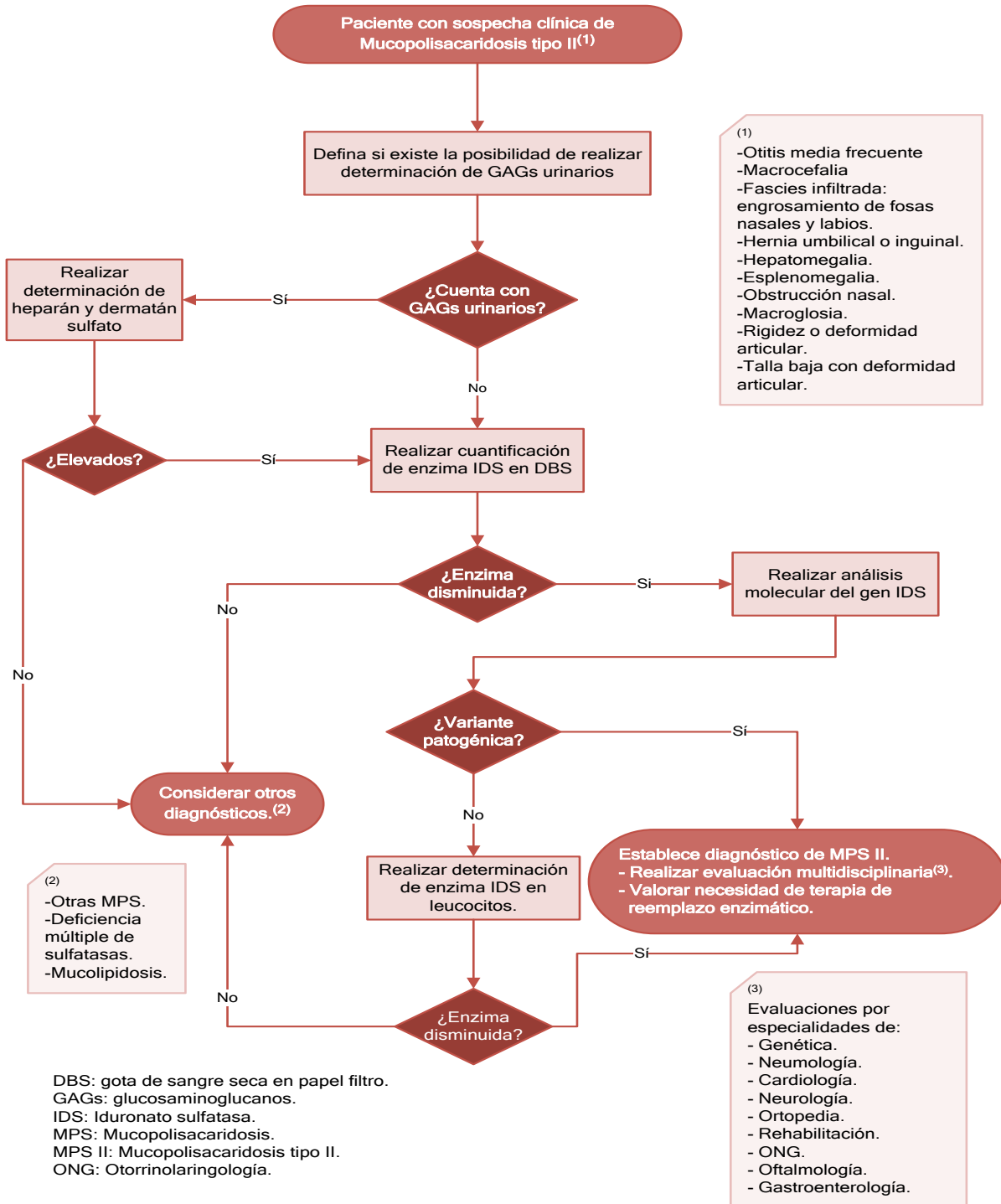
Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

	<p>semanal de la TRE prescrita.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla para seguir esquema apropiado de intervenciones para evaluar el estado de la enfermedad y la respuesta a la TRE. • Reacciones adversas severas al TRE, que no sean prevenibles por una pre-medicación adecuada y/o ajuste de la velocidad de infusión. • Petición del paciente. 	
	<p>El grupo elaborador sugiere evaluar el contexto individual del paciente y considerar no iniciar, o suspender si ya la recibe, la administración de idursulfasa ante manifestaciones de afección neurológica grave como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de asistencia de las actividades de autocuidado y supervisión de seguridad que no sea explicable únicamente por trastornos musculoesqueléticos. - Falta de interacción social y con el medio: ausencia de contacto o seguimiento visual/auditivo. - Ausencia de comunicación: falta de comunicación con fines interpersonales no explicable únicamente por hipoacusia conductiva. - Discapacidad intelectual severa. 	<p>PBP</p>
	<p>El grupo elaborador sugiere considerar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Falla a la adherencia al calendario de infusión semanal prescrito: inasistencia a más del 20% de infusiones en 12 meses. • Falla para seguir esquema apropiado de intervenciones para evaluar el estado de la enfermedad y la respuesta a la terapia: inasistencia a 3 o más evaluaciones y/o estudios en 12 meses o negativa para recibir tratamiento de sus comorbilidades. 	<p>PBP</p>

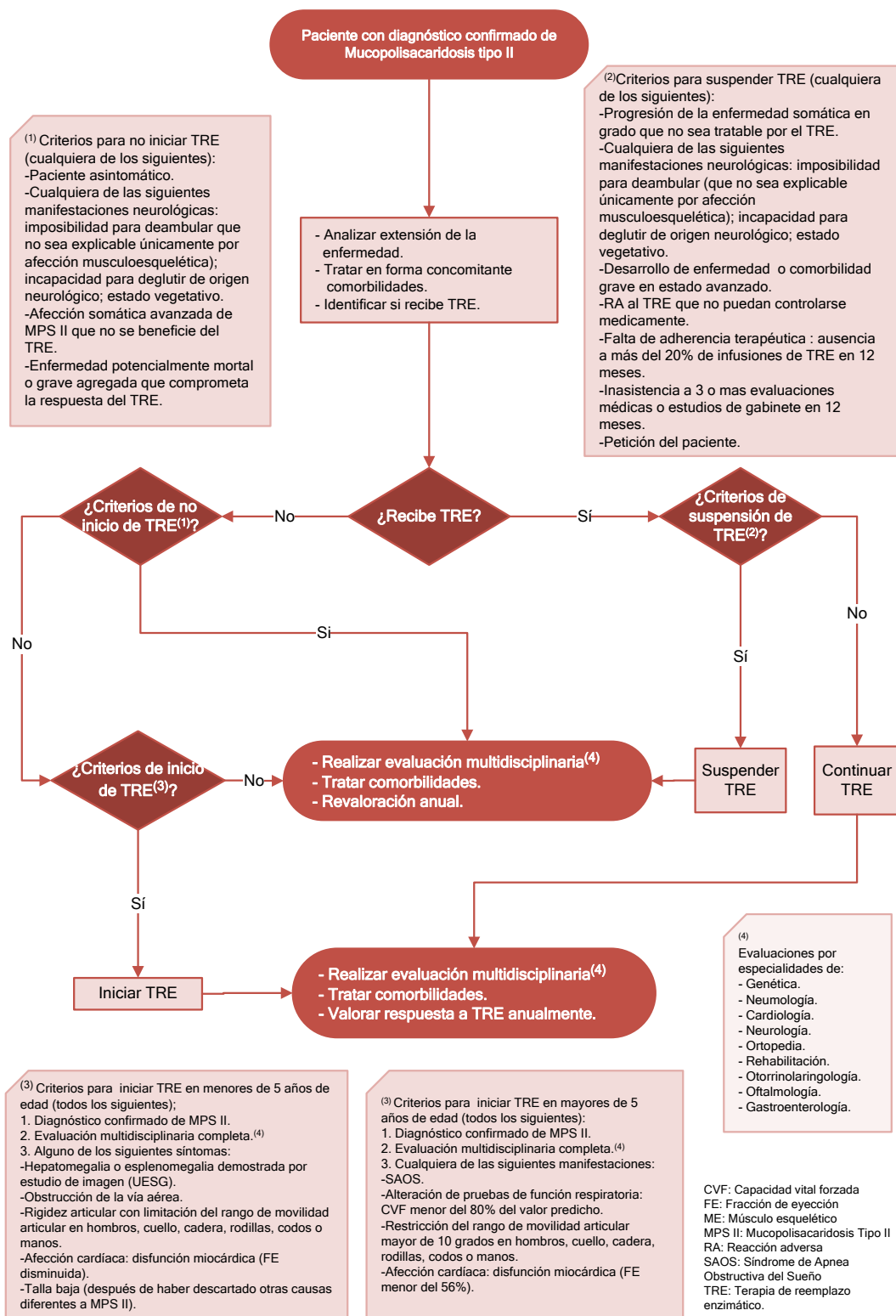
3. ANEXOS

3.1. Diagramas de flujo

Algoritmo 1. Confirmación del diagnóstico de Mucopolisacaridosis Tipo II



Algoritmo 2. Tratamiento de reemplazo enzimático en pacientes con Mucopolisacaridosis Tipo II



3.2. Cuadros o figuras

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de Mucopolisacaridosis tipo II

Signo/síntoma	Edad de inicio 0 a 24 meses	Edad de inicio Mayor de 24 meses
Diarrea	Primeros meses	X
Hernias	Nacimiento o primeros meses	X
Hipersecreción de vías aéreas superiores/infecciones	Primeros meses y menores de 1 año	X
Enfermedad valvular cardíaca	X	Menores de 5 años
Fascies infiltrada	9-18 meses (fenotipo grave)	Variable (fenotipo atenuado)
Crecimiento de hígado/bazo	Menores de 1 año	X
Retraso cognitivo	X	2 a 4 años
Macrocráneo	Nacimiento a 1 año	X
Displasia esquelética	Menores de 1 año	X
Alteraciones del comportamiento	X	2 a 4 años
Alteraciones del sueño	Primer año	X

Tomado de: Galimberti C, Madeo A, Di Rocco and Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. Italian Journal of Pediatrics. 2018;44(Suppl 2):133. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>

Cuadro 2. Espectro clínico de la Mucopolisacaridosis tipo II

Fenotipo	Grave	Atenuado
Comienzo de síntomas	Antes de los 2 años	3 a 4 años
Progresión	Rápida	Lenta
Supervivencia	10 a 20 años	30 años o mas
Dismorfias	+++	++
Disostosis múltiple	+++	++
Rigidez articular	+++	++
Hepatomegalia esplenomegalia	++	+
Retraso neurológico	Trastorno cognitivo progresivo	Desarrollo neurológico normal o levemente afectado

Tomado de: Galimberti C, Madeo A, Di Rocco and Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. Italian Journal of Pediatrics. 2018;44(Suppl 2):133. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>

Cuadro 3. Seguimiento multidisciplinario

Especialidad	*Seguimiento
Neumología	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Frecuencia de episodios de infección respiratoria ➤ Trastornos del sueño - Radiografía de tórax - Prueba de caminata de 6 minutos y/o subir escaleras de 3 minutos. - Espirometría simple - Polisomnografía (cada 3 a 5 años, dependiendo de la sospecha/estatus de apnea obstructiva del sueño) -
Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cardiomiopatía hipertrófica ➤ Trastornos de la conducción ➤ Valvulopatías - Electrocardiograma de 12 derivaciones - Ecocardiograma transtorácico -
Neurología	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluación clínica <ul style="list-style-type: none"> ➤ Retraso del neurodesarrollo ➤ Deterioro cognitivo ➤ Alteraciones del comportamiento ➤ Afección medular - Electroencefalograma - Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (hidrocefalia y atrofia cerebral) - Resonancia magnética nuclear de médula espinal (compresión medular) - Velocidad de conducción, electromiografía (síndrome del túnel del carpo)
Ortopedia	<ul style="list-style-type: none"> - Displasia erosiva de cadera: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Rangos de movimiento de las articulaciones, marcha y síntomas de dolor - Genu valgum: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Estudios radiográficos según sea necesario. - Inestabilidad atlantoaxial: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Signos y síntomas mielopáticos cervicales ➤ Radiografías de flexión/extensión de la columna cervical en la infancia y posteriormente antes de cualquier procedimiento quirúrgico y/o si hay signos clínicos de inestabilidad. - Estenosis espinal (con o sin compresión de la médula espinal): <ul style="list-style-type: none"> ➤ Signos y síntomas mielopáticos en cada visita clínica. ➤ Resonancia magnética espinal en la infancia y ante cualquier síntoma nuevo.

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

Rehabilitación	<ul style="list-style-type: none">- Manejo rehabilitatorio de trastornos neurológicos y ortopédicos
Otorrinolaringología	<ul style="list-style-type: none">- Evaluación clínica:<ul style="list-style-type: none">➤ Otitis media de repetición➤ Hipertrofia adenoidea/amigdalina➤ Deformidad traqueal➤ Evaluación audiológica- Audiometría.
Oftalmología.	<ul style="list-style-type: none">- Evaluación clínica :<ul style="list-style-type: none">➤ Trastornos de refracción➤ Hipertensión ocular➤ Retinopatía➤ Agudeza visual➤ Fondo de ojo- Medición de presión ocular- Examen con lámpara de hendidura
Gastroenterología	<ul style="list-style-type: none">- Evaluación clínica<ul style="list-style-type: none">➤ Hernia umbilical o inguinal➤ Crecimiento de hígado o bazo- Ultrasonido volumétrico hepático y esplénico- Envío al servicio de cirugía

***Se realiza por lo menos una vez al año**

Tomado de:

Raiman J, Rupa T, Mitchell J and Faghfoury M. Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II. 2019 [Internet]. https://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-II.Consensus.d11.June11_compressed.pdf,

González-Gutiérrez L, Guillén-Navarro E, del Toro M, Dalmau J, González-Meneses A et al. Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain A Delphi consensus Medicine. 2018;97:29(e11246). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024503/>

Cuadro 4. Criterios de inicio, no inicio y suspensión de Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE)

Criterio	AUTOR			
	Raiman J, 2018 (Canadian Consensus)	Australian Government, 2018 (Programa de Cobertura)	González-Gutiérrez L, 2018 (Grupo de Trabajo Español Hunter)	McBride K, 2020 (American College Of Medical Genetics And Genomics)
Inicio	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnóstico bioquímico documentado de MPS II -Todos menor de 5 años de edad -Todo *mayor de 5 años sin evidencia de deterioro neurológico <p>*Si existe evidencia de deterioro neurológico progresivo y significativo, el inicio del tratamiento se deja a juicio del médico y paciente</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Diagnóstico bioquímico de MPS II -Por lo menos 1 de las siguientes complicaciones de MPS II: <ol style="list-style-type: none"> 1) Trastorno de respiración durante el sueño: apnea/hipopnea >5 eventos/hora/tiempo de sueño total o más de 2 eventos severos de desaturación (SatO2 menor a 80%) en un estudio de una noche. 2) Alteración de pruebas de función respiratoria: Capacidad Vital Forzada menor a 80% del valor predicho para la estatura. 3) Alteración cardiaca: Disfunción miocárdica (reducción de la fracción de eyección menor a 56%, o reducción de la fracción de acortamiento a menos del 25%. 4) Contracción articular: restricción del rango de movilidad articular de más de 10 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos. 5) Niños menores de 5 años de edad que aún no muestran síntomas compatibles con otros criterios de elegibilidad, cuando se tiene antecedente de diagnóstico de MPS II, por ejemplo, mediante genotipo, con predicción clara del progreso de la enfermedad, o si, sobre la base de un progresión de la enfermedad del hermano, la enfermedad grave se puede predecir 	<ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad atenuada -Fenotipo grave 	<ul style="list-style-type: none"> -Cualquier edad, con signos y síntomas de fenotipo grave - Cualquier edad que, de acuerdo a genotipo, se sospeche cursará con enfermedad grave (incluye asintomáticos) -Sintomáticos con genotipo atenuado - Sintomáticos cuyo genotipo no pueda predecir fenotipo
No inicio	<ul style="list-style-type: none"> -Embarazo y lactancia - Enfermedad avanzada en donde la TRE no tiene beneficio alguno - Otra enfermedad que amenace la vida, en la que el pronóstico es poco probable que se vea influenciado por la TRE 	<ul style="list-style-type: none"> -Fenotipo grave (dificultad de aprendizaje significativa y/o involucre neuropático) -Otra enfermedad grave o que ponga en riesgo la vida, en el que el pronóstico a largo plazo no se ve influenciado por la TRE .Otra condición médica que comprometa razonablemente la respuesta a TRE 	-Daño neurológico grave	-Asintomáticos con fenotipo atenuado
Suspensión	<ul style="list-style-type: none"> -Progresión de enfermedad somática o neurológica en un grado en el que no sea tratable por la TRE, (ejemplo incapacidad para deglutir, estado vegetativo) -Reacciones relacionadas a la infusión que pongan en riesgo la vida no tratable con la terapia estándar para las mismas -Comorbilidad grave en la que la TRE no tenga efecto alguno. -Falla a la adherencia al calendario de infusión semanal prescrita o falla de seguir esquema apropiado de intervenciones para evaluar el estado de la enfermedad y la respuesta a la terapia. -Pérdida del estatus de ciudadanía/residencia canadiense. 	<ul style="list-style-type: none"> -Falla de cumplimiento de medidas de tratamiento. -Falla de la TRE para aliviar o estabilizar los síntomas de la enfermedad por los cuales se inició el tratamiento. -Reacciones adversas relacionadas a la infusión, graves y no prevenibles por una pre-medicación adecuada y/o ajuste de la velocidad de infusión. -Dificultad de aprendizaje significativo y/o involucre neuropático (indicando forma grave de la enfermedad). -Desarrollo de otra enfermedad grave o que amenaza la vida en el que el pronóstico a largo plazo no se verá influenciado por la TRE. -Desarrollo de otra condición médica que puede razonablemente comprometer la respuesta a TRE. 	-Enfermedad neurológica grave	-Pacientes con fenotipo grave y reacción alérgica a TRE que no puede ser tratada.

Tomado de:

Raiman J, Rupar T, Mitchell J and Faghfoury M. Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II. 2019 [Internet]. https://www.mpssociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-II.Consensus.d11.June11_compressed.pdf

Australian Government. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type II disease (MPS II) through the Life Saving Drugs Program. The Life Saving Drugs Program [The Life Saving Drugs Program]. Australia: Department of Health; March 2018 [November 2020]. <https://www.health.gov.au/resources/publications/life-saving-drugs-program-mucopolysaccharidosis-type-ii-mps-ii-guidelines>

McBride K, Berry S, MD3 and Braverman N; ACMG Therapeutics Committee. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine*. 2020; 22:1735-1742; <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0909->

González-Gutiérrez L, Guillén-Navarro E, del Toro M, Dalmau J, González-Meneses A et al. Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain A Delphi consensus *Medicine*. 2018;97:29(e11246). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3002450>

3.3. Listados de recursos

3.3.1. Cuadro de medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento de **Mucopolisacaridosis tipo II** del **Cuadro Básico de Medicamentos del Sector Salud:**

Medicamentos					
Clave	Principio activo	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.5550.00	Idursulfasa	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Idursulfasa 6 mg Envase con frasco ampula con 3 ml (6 mg/3 ml).	Dificultad para respirar, hipoxia, hipotensión, crisis convulsiva, pérdida del conocimiento, angioedema de la garganta o de la lengua, hipertensión, dispepsia, urticaria, erupción, prurito.	No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas.	Hipersensibilidad al medicamento.

3.4. Protocolo de búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos con la temática de **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II**. Se realizó en PubMed, sitios Web especializados de GPC y del área clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**
- Documentos publicados los últimos **10 años**⁵
- Documentos enfocados **diagnóstico y tratamiento**
- Documentos enfocados a humanos

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma.

Búsqueda de GPC

Se realizó la búsqueda en PubMed, utilizando el (los) término(s) MeSH Mucopolysaccharidosis type II, considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **9** resultados, de los cuales se utilizaron **ceros** documentos.

BÚSQUEDA	RESULTADO
(("mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis ii"[All Fields] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis type ii"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])) AND (y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	9 documentos obtenidos como resultado

Además se realizó la búsqueda de GPC en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB ⁶	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
GIN	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
AHRQ	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
NGC	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
NICE	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
SIGN	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
GUIASALUD	Mucopolisacaridosis tipo II	0	0
NHS Evidence	Mucopolysaccharidosis type II	0	0
TOTAL		0	0

⁵ Periodo recomendado de búsqueda para GPC de nueva creación, en caso de ser escasa o nula la información, extender la búsqueda a 10 años. Cuando la GPC es de actualización, la búsqueda se realiza a partir de la fecha de cierre del protocolo de búsqueda de la GPC.

⁶ Realizar la búsqueda en sitios Web de GPC con temáticas específicas (SOGC y RCOG en ginecología; AAN en neurología; NCCN en oncología, entre otros)

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSH **Mucopolysaccharidosis type II** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos. Se obtuvieron **20** resultados, de los cuales se utilizaron **un** documento.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis ii"[All Fields] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis type ii"[All Fields]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) AND ((y_10[Filter] AND (systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	12 documentos obtenidos como resultado

Se realizó la búsqueda en PubMed con el (los) término(s) MeSH **idursulfase** considerando los criterios de inclusión y exclusión definidos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("idursulfase"[Supplementary Concept] OR "idursulfase"[All Fields]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review"[All Fields])) AND ((y_10[Filter] AND (systematicreview[Filter]) AND (fft[Filter]))	7 documentos obtenidos como resultado

Además, se buscaron revisiones sistemáticas en los sitios Web especializados enlistados a continuación:

SITIOS WEB	ALGORITMO DE BÚSQUEDA	# DE RESULTADOS OBTENIDOS	# DE DOCUMENTOS UTILIZADOS
COCHRANE LIBRARY	Idursulfase	1	1
TOTAL		1	1

Búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Mucopolysaccharidosis type II**. Se obtuvieron **14** resultados, de los cuales se utilizaron **cero** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
((("mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis ii"[All Fields] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis type ii"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields])) AND ((y_10[Filter] AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	10 documentos obtenidos como resultado

Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II

La búsqueda se realizó en PubMed de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Idursulfase**:

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("idursulfase"[Supplementary Concept] OR "idursulfase"[All Fields]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) AND ((y_10[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (fft[Filter]))	4 documentos obtenidos como resultado

Búsqueda de estudios de cohorte y observacionales

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios de cohorte de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Mucopolysaccharidosis type II**. Se obtuvieron **313** resultados, de los cuales se utilizaron **43** documentos.

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis ii"[All Fields] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis type ii"[All Fields]) AND ("cohort studies"[MeSH Terms] OR ("cohort"[All Fields] AND "studies"[All Fields]) OR "cohort studies"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	83 documentos obtenidos como resultado

La búsqueda se realizó en PubMed de estudios observacionales de acuerdo a los criterios definidos, utilizando el (los) término(s) MeSH **Mucopolysaccharidosis type II**:

ALGORITMO DE BÚSQUEDA	RESULTADO
("mucopolysaccharidosis ii"[MeSH Terms] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis ii"[All Fields] OR ("mucopolysaccharidosis"[All Fields] AND "type"[All Fields] AND "ii"[All Fields]) OR "mucopolysaccharidosis type ii"[All Fields]) AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields])) AND ((y_10[Filter]) AND (fft[Filter]))	230 documentos obtenidos como resultado

En resumen, en el desarrollo de este protocolo de búsqueda se obtuvieron un total de **356**, de los cuales se utilizaron **44** en la integración de esta GPC.

3.5. Escalas de gradación

Escala National Institute for Clinical Excellence (NICE)

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

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

Cédula de verificación de apego a recomendaciones clave

Diagnóstico(s) Clínico(s):				
CIE-10/CIE-9	E76 Trastornos del metabolismo de glicosaminoglicanos.. E76.1 Mucopolisacaridosis tipo II			
Código del CMGPC:	GPC-IMSS-476-23			
TÍTULO DE LA GPC				Calificación de las recomendaciones
Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis tipo II.				
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN		
Niños y adultos	Médicos especialistas, médicos generales, médicos familiares, estudiantes.	Segundo y tercer nivel de atención		(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
DIAGNÓSTICO				
El diagnóstico confirmatorio de MPS II se estableció con la documentación de actividad nula o muy reducida de la enzima IDS, aunado a la identificación de una variante patogénica en el gen IDS.				
TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE) CON IDURSULFASA				
Para proporcionar TRE el paciente contaba con criterios de inicio:				
A. Menores de 5 años de edad (todos los siguientes):				
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de certeza de MPS II • Evaluaciones basales completas • Paciente sintomático - Hepatomegalia o esplenomegalia demostrada por estudio de imagen (UESG) - Obstrucción de la vía aérea - Rigidez articular con limitación del rango de movilidad articular en hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos - Afección cardíaca: disfunción miocárdica (FE < 56%) - Talla baja (después de haber descartado otras causas diferentes a MPS II) 				
B. Mayores de 5 años de edad (todos los siguientes):				
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de certeza de MPS II • Evaluaciones basales completas • Cualquiera de las siguientes manifestaciones: <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de apnea/hipopnea del sueño - Alteración de pruebas de función respiratoria: documentada por de la Capacidad Vital Funcional predicha < del 80% - Alteración cardíaca: disfunción miocárdica (fracción de eyección < 56%) - Contracción articular: restricción del rango de movilidad articular de más de 10 grados de lo normal en hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos 				
Cuando se inició TRE el paciente no contaba con criterios de no inicio (cualquiera de los siguientes):				
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente asintomático • Afección neurológico severa • Estado avanzado de MPS II en donde la TRE no tiene beneficio alguno • Presencia de otra enfermedad que amenace la vida o en la que el pronóstico sea poco probable que se vea influenciado por la TRE 				
Si el paciente recibe TRE no debe tener criterios de suspensión de TRE (cualquiera de los siguientes):				
<ul style="list-style-type: none"> • Progresión de enfermedad somática en un grado en el que no sea tratable por la TRE • Afección neurológica severa • Comorbilidad severa en la que el TRE no tenga efecto alguno • Desarrollo de otra enfermedad severa o que amenace la vida de tal manera que el pronóstico a largo plazo no se verá influenciado por la TRE o que pueda razonablemente comprometer la respuesta al TRE. • Falta de la adherencia al calendario de infusión semanal de la TRE prescrita • Falla para seguir esquema apropiado de intervenciones para evaluar el estado de la enfermedad y la respuesta a la TRE • Reacciones adversas severas al TRE, que no sean prevenibles por una pre-medicación adecuada y/o ajuste de la velocidad de infusión 				
EVALUACIONES DE SEGUIMIENTO				
Se realiza seguimiento neumológico que incluya:				
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación clínica: signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, saturación de oxígeno basal); interrogatorio sobre frecuencia de episodios de 				

<ul style="list-style-type: none"> infección respiratoria, trastornos del sueño (en cada visita), Radiografía de tórax Pruebas del estado funcional: caminata de 6 minutos y/o subir escaleras de 3 minutos. Realizar cada 12 meses en cuanto el paciente pueda cooperar (mayores de 5 años) Pruebas de función respiratoria: espirometría cada 12 meses o en cuanto el paciente pueda cooperar (mayores de 5 años) Polisomnografía: Cada 3 a 5 años dependiendo de la sospecha/estatus de apnea obstructiva del sueño en cuanto el paciente pueda cooperar (mayores de 5 años) 	
<p>Se realiza seguimiento cardiológico que incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluación clínica: investigar cardiomiopatía hipertrófica ventricular izquierda o derecha y valvulopatías. Electrocardiograma de 12 derivaciones al menos de forma anual, a fin de detectar alteraciones de la conducción o arritmias. Ecocardiograma transtorácico de forma anual. 	
<p>Se realiza seguimiento neurológico que incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluación clínica: determinar: retraso del neurodesarrollo, magnitud del deterioro cognitivo (a través de evaluación neuropsicológica) y alteraciones del comportamiento Electroencefalograma (si clínicamente está indicado) Tomografía axial computada o resonancia magnética de cráneo (con o sin gadolinio) para estudio de hidrocefalia y atrofia cerebral Resonancia magnética nuclear de médula espinal (descartar compresión medular) Estudios de neurofisiología (velocidad de conducción, electromiografía) para descartar síndrome del túnel del carpo 	
<p>Se realiza seguimiento ortopédico que incluya:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluación clínica: rangos de movimiento de las articulaciones, marcha y síntomas de dolor, investigar displasia de cadera, genu valgum: Edad ósea en la infancia y radiografías según sea necesario Inestabilidad atlantoaxial: signos y síntomas mielopáticos cervicales en cada visita. Radiografías de flexión/extensión de la columna cervical en la infancia y posteriormente antes de cualquier procedimiento quirúrgico y/o si hay signos clínicos de inestabilidad Estenosis espinal con o sin compresión de la médula espinal: signos y síntomas mielopáticos en cada visita clínica. Resonancia magnética espinal en la infancia y con cualquier síntoma nuevo 	
RESULTADOS	
Total de recomendaciones cumplidas ()	
Total de recomendaciones no cumplidas ()	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado ()	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas ()	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

4. BIBLIOGRAFÍA

Artículos de revistas:

1. Ayodele O, Müller K, Setayeshgar S, Alexanderian D and Yee K. Clinical Characteristics and Healthcare Resource Utilization for Patients With Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *JHEOR*. 2022;9(1):117-127.
2. Burton B, Jegov V, Mikl J and Jones S. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis* (2017) 40:867–874.
3. Mashima R, Sakai E, Tanaka M, Kosuga M and Okuyama T. The levels of urinary glycosaminoglycans of patients with attenuated and severe type of mucopolysaccharidosis II determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2016;7: 87–91.
4. Mashima R, Ohira M, Okuyama T and Tatsumi A. Quantification of the enzyme activities of iduronate-2-sulfatase, N-acetylgalactosamine-6-sulfatase and N-acetylgalactosamine-4-sulfatase using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;14,36–40
5. Oussoren E, Mathijssen I, Wagenmakers M, Verdijk R, Bredero-Boelhouwe H et al. Craniosynostosis affects the majority of mucopolysaccharidosis patients and can contribute to increased intracranial pressure. *J Inherit Metab Dis*. 2018;41:1247–1258.
6. Patel P, Antoniou G, Clark D, Ketteridge D and Williams M. Screening for Carpal Tunnel Syndrome in Patients With Mucopolysaccharidosis. *Jour Child Neurol*. 2020;35(6):410-417-
7. Stapleton M, Kubaski F, Mason R, Yabe H, Suzuki Y et al. Presentation and Treatments for Mucopolysaccharidosis Type II (MPS II; Hunter Syndrome). *Expert Opin Orphan Drugs*. 2017 ; 5(4): 295–307.
8. Vollebregt A, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos M, Oussoren E, Plug I et al. Genotype–phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the neuronopathic phenotype. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59 (10):1063-1070.
9. Yazıcı H, Canda E, Er E, Ucar K and Onay H. Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of Fifteen Patients with Mucopolysaccharidosis Type II in Western Turkey. *J Pediatr Res*. 2018;5(Supple 1):34-8.
10. Yee K, Alexanderian D, Feng Y, Ren X and Schweikert B. Impact of the Timing of Enzyme Replacement Therapy Initiation and Cognitive Impairment Status on Outcomes for Patients with Mucopolysaccharidosis II (MPS II) in the United States: A Retrospective Chart Review. *JHEOR*. 2022;9(2):67-76.
11. Zhao X, Qiao G and Liu F. Identification and structure characterization of novel IDS variants causing mucopolysaccharidosis type II: A retrospective analysis of 30 Chinese children. *Clinica Chimica Acta*. 2021;523: 386–394.

Artículos de revistas en Internet:

1. Agrawal N, Verma G, Saxena D, Kabra M, Gupta N et al. Genotype-phenotype spectrum of 130 unrelated Indian families with Mucopolysaccharidosis type II. *European Journal of Medical Genetics*. 2022;65:104447. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144014/>
2. Alkhzouz C, Lazea C, Bucerzan S, Nascu I, Kiss E et al. Clinical and Genetic Characteristics of Romanian Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *JIMD Reports*. 2016. DOI 10.1007/8904_2016_535
3. Broomfield A, Davison J, Roberts J, Stewart C and Hensmand P. Ten years of enzyme replacement therapy in paediatric onset mucopolysaccharidosis II in England. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.07.016>
4. Da Silva E, Strufaldi M, Andriolo B, Silva A. Enzyme replacement therapy with idursulfase formucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 2. Art. No.: CD008185. DOI:10.1002/14651858.CD008185.pub4.
5. Da Silveira M, Lima A, Martins A, Gil D and Frasson M. Audiometric evaluation in individuals with mucopolysaccharidosis. *Clinics*. 2018;73:e523. DOI: 10.6061/clinics/2018/e523
6. D'Avanzo F, Rigon L, Zanetti A and Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Hundred Years of Research, Diagnosis, and Treatment. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:1258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070051/>
7. De Araujo D, Lopes A, Pires de Mello M, Pires P and Gandelman D. Otolaryngologists and the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidoses: A Cross-Sectional Study. *Diagnostics*. 2019;9:187. doi:10.3390/diagnostics9040187
8. Galimberti C, Madeo A, Di Rocco and Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(Suppl 2):133. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0550-5>
9. González-Gutiérrez L, Guillén-Navarro E, del Toro M, Dalmau J, González-Meneses A et al. Diagnosis and follow-up of patients with Hunter syndrome in Spain A Delphi consensus *Medicine*. 2018;97:29(e11246). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024503/>
10. Hsiang-Yu L, Chuang Ch, Chen M, Lin S, Chiu P et al. Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2018;13:89. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0827-1>
11. Hsiang-Yu L, Lee Ch, Chang Ch, Chiu P, Chien Y et al. Survival and diagnostic age of 175 Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses (1985–2019). *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:314. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01598-z>
12. Iijima M, Hirano D, Yokoi K, Kobayashi H, Fujiwara M et al. Clinical assessment of upper airway and its complications in Hunter syndrome. *Pediatrics International*. 2021;1:7. <https://doi: 10.1111/ped.14467>

13. Kim M, Kim J, Seo E, Kim Chi and Cho S. Joint Problems in Patients with Mucopolysaccharidosis Type II. *J Mucopolysacch Rare Dis.* 2021;5(1):17-21. <https://doi.org/10.19125/jmrd.2021.5.1.17>
14. Lee Ch, Lee K, Chuang Ch, Su Ch, Chiu H et al. Otorhinolaryngological Management in Taiwanese Patients with Mucopolysaccharidoses. *Int. J. Med. Sci.* 2021; 18(15): 3373-3379. <https://doi.org/10.7150/ijms.61827>
15. Lin H, Chuang Ch, Huang Y, Tu R, 3, Lin F et al. Causes of death and clinical characteristics of 34 patients with Mucopolysaccharidosis II in Taiwan from 1995–2012. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016;11:85. <https://doi.org/10.1186/s13023-016-0471-6>
16. Lin H, Chuang Ch, Chen M, Lin S, Chiu P et al. Clinical characteristics and surgical history of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases.*2018;13:89. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0827-1>
17. Lin H, Chan W, Chen L, Lee Ch, Yeh S et al. Ophthalmologic manifestations in Taiwanese patients with mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:617. <https://doi.org/10.1002/mgg3.617>
18. Lin H, Chen M, Lee Ch, Lin S, Hung Ch et al. Natural progression of cardiac features and long-term effects of enzyme replacement therapy in Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis II. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16:99. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01743-2>
19. McBride K, Berry S, MD3 and Braverman N; ACMG Therapeutics Committee. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a Delphi derived practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in Medicine.* 2020; 22:1735–1742; <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0909-0>
20. Muenzer J, Giugliani R, Scarpa M, Tyłki-Szymańska A, Jęgo V and Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet Journal of Rare Diseases.*2017;12:161. DOI 10.1186/s13023-017-0712-3
21. Pires P, Lopes A, de Araujo D, Pires M, and Gandelman D. Laryngeal, Tracheal, and Bronchial Disease in the Mucopolysaccharidoses: Endoscopic Study. *Diagnostics.* 2020;10:37; doi:10.3390/diagnostics10010037
22. Racoma M, Karizza M, Calibag B, Cordero C, Abacan M and Chiong M. A review of the clinical outcomes in idursulfase-treated and untreated Filipino patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the local lysosomal storage disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16:323. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01875-5>
23. Rózdżyńska-Świątkowska A, Zielińska A and Szymańska A. Comparison of growth dynamics in different types of MPS: an attempt to explain the causes. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2022;17:339. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02486-4>
24. Rutten M, Ciet P, van den Biggelaar R, Oussoren E, Langendon J et al.. Severe tracheal and bronchial collapse in adults with type II mucopolysaccharidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2016; 11:50. https://www.researchgate.net/publication/301640551_Severe_tracheal_and_bronchial_collapse_in_adults_with_type_II_mucopolysaccharidosis
25. Semyachkina A, Voskoboeva Y, Nikolaeva E and Zakharova E. Analysis of long-term observations of the large group of Russian patients with Hunter syndrome

- (mucopolysaccharidosis type II). *BMC Med Genomics*. 2021;14:71. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00922-1>
26. Seo J, Okuyama T, Shapiro E, Fukuhara Y, Kosugad M et al. Natural history of cognitive development in neuronopathic mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): Contribution of genotype to cognitive developmental course. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2020;24: 100630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775211/>
27. Sestito S, Rinninella G, Rampazzo A, D'Avanzo F, Zampini L, Santoro L et al. Cardiac involvement in MPS patients: incidence and response to therapy in an Italian multicentre study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022; 17:251. <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-022-02396-5>
28. Tulebayeva A, Sharipova M and Boranbayeva R. Respiratory Dysfunction in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA, and VI. *Diagnostics*. 2020; 10:63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168931/>

Sitios Web:

1. Australian Government. Guidelines for the treatment of mucopolysaccharidosis type II disease (MPS II) through the Life Saving Drugs Program. The Life Saving Drugs Program [The Life Saving Drugs Program]. Australia: Department of Health; March 2018 [November 2020]. <https://www.health.gov.au/resources/publications/life-saving-drugs-progrmmucopolysaccharidosis-type-ii-mps-ii-guidelines>
2. Gobierno de Chile. Manejo clínico de la mucopolisacaridosis II. 2016. [Internet]. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-Mucopolisacaridosis-2-rev-15122015.pdf>
3. Orphanet. Mucopolisacaridosis tipo 2 [Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos]. INSERM (Instituto Nacional Francés de la Salud y de la Investigación Médica). Sep 2022. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=580&lng=ES
4. Raiman J, Rupar T, Mitchell J and Faghfoury M. Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II. 2019 [Internet]. https://www.mppsociety.ca/wp-content/uploads/2022/02/MPS-II.Consensus.d11.June11_compressed.pdf
5. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.2007 Nov 6 [updated 2018 Oct 4]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301451/>

5. AGRADECIMIENTOS

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

Asimismo, se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social** que participó en los procesos de **validación** en esta guía.

6.COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dra. Gabriela Borrayo Sánchez	Titular de la Coordinación de Innovación en Salud
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Jefe de la División de Excelencia Clínica
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dra. Sandra Carlota Treviño Pérez	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dr. Edgar Vinicio Mondragón Armijo	Jefe de Área División de Excelencia Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Ramírez	Jefa de Área División de Excelencia Clínica
Dr. Alfonso Vega Yáñez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Ríos Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Jonathan Isaí Colín Luna	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Alejandro Herrera Landero	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Christian Iván Martínez Abarca	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Marco Antonio Robles Rangel	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Guadalupe Estrada Zarazúa	Líder de Proyecto
Mtro. Luis Alberto Pérez Camargo	Coordinador de Programas de Enfermería
Lic. Pedro Miguel Pineda Madariaga	Coordinador de Programas
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista coordinador
Lic. Oscar Percástegui Cerna	Analista coordinador

7. DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud

Dr. Jorge Carlos Alcocer Varela
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Lic. Zoé Robledo Aburto
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Mtra. Bertha Alcalde Zenteno Luján
Directora General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Lic. Nuria María Fernández Espresate
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos

Ing. Octavio Romero Oropeza
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almte. José Rafael Ojeda Durán
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

Gral. Luis Cresencio Sandoval González
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Marcos Cantero Cortés
Secretario del Consejo de Salubridad General

8. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Mtro. Juan Antonio Ferrer Aguilar Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Ruy López Ridaura Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Gustavo Reyes Terán Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Alejandro Calderón Alipi Director del IMSS Bienestar	Titular
Dra. María Eugenia Lozano Torres Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Marcos Cantero Cortés Secretario del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. de Bgda. M.C. Gabriel Hernández García Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Capitán de Navío de Sanidad Naval, Dr. Roberto Mar Aldana Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	Titular
Dr. Hermilo Domínguez Zárate Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Ramiro López Elizalde Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Rodolfo Lehmann Mendoza Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Nuria Fernández Espresate Titular del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Mtro. Miguel Manuel Ramírez Mandujano Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. José Luis García Ceja Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dra. Jazmy Jyhan Laborie Nassar Directora General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dr. Christian Arturo Zaragoza Jiménez Director General de Información en Salud	Titular
Dr. Jaime Rendón Gómez Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente del CNGPC
Dra. Macarena Olvera Montoya Secretaria de Salud del Estado de México	Titular 2024-2025
Dra. Alma Lilia Velasco Hernández Secretaria de Salud y Directora General de los Servicios de Salud del Estado de Oaxaca	Titular 2024-2025
Dr. Cuitláhuac González Galindo Secretario de Salud y Director de los Servicios de Salud del Estado de Sinaloa	Titular 2024-2025
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México	Titular
Dr. Miguel Ángel Mercado Díaz Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dr. Héctor José Villanueva Clift Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría	Titular
Lic. Héctor Valle Mesto Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor M. Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Heberto Arbolea Casanova Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.	Asesor Permanente
Lic. Álvaro López Aldana Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dra. Odet Sarabia González Presidenta de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente
Dra. Pamela Stephany Guiovanna del Moral Villavicencio Directora de Integración de Guías de Práctica Clínica	Secretaria Técnica