

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



Marina Nacional 60, piso 11 ala "B"
Colonia 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**

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

La guía de referencia rápida tiene como objetivo proporcionar al usuario las **recomendaciones clave** de la guía **Abordaje multidisciplinario y tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**, seleccionadas con base a su impacto en salud por el grupo desarrollador, las cuales pueden variar en función de la intervención de que se trate, así como del contexto regional o local en el ámbito de su aplicación.

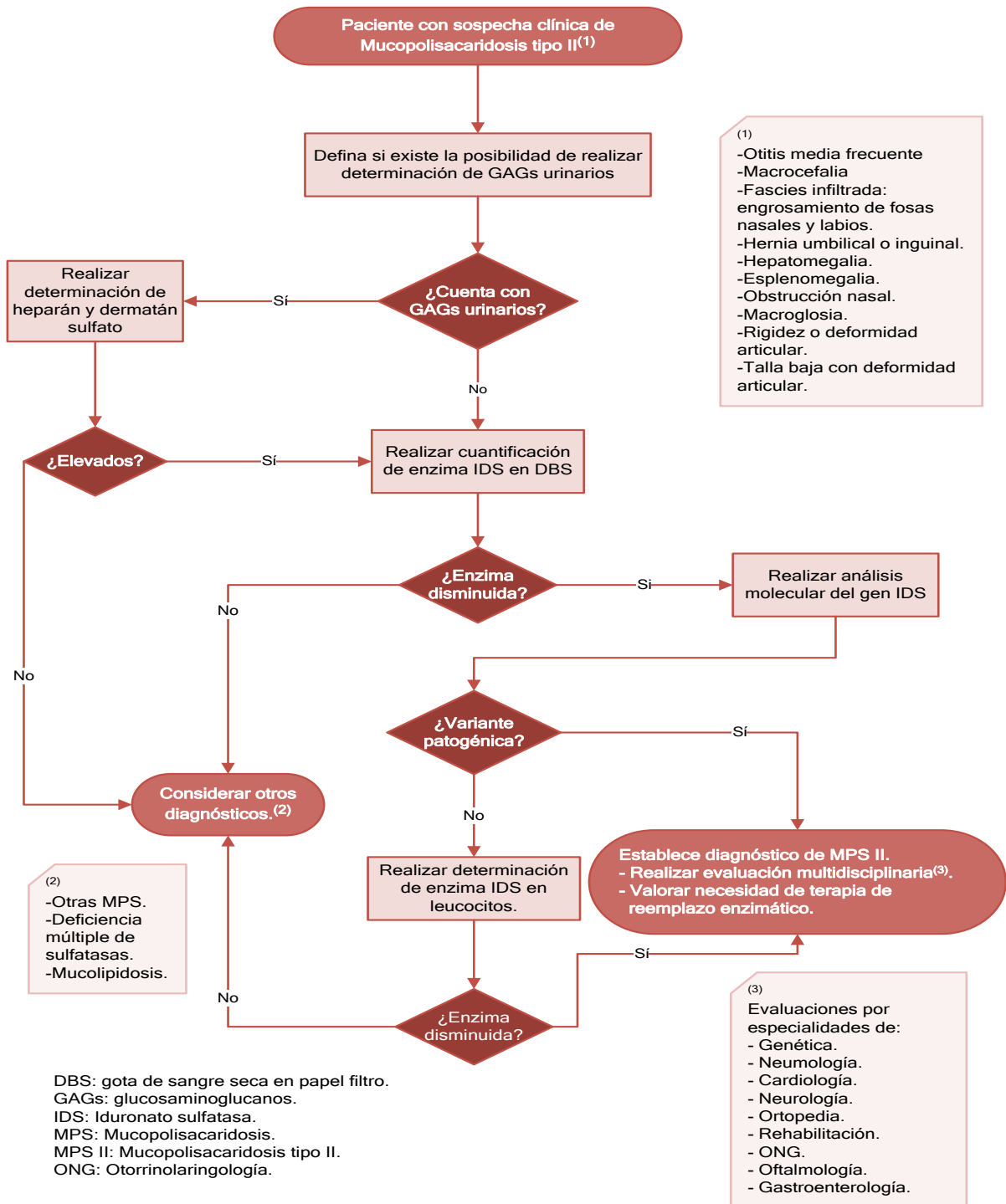
Para mayor información, se sugiere consultar la guía en su versión extensa de **"Evidencias y Recomendaciones"** en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, la cual puede ser descargada de Internet en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-476-24/ER.pdf>

Debe ser citado como: **Abordaje multidisciplinario y Tratamiento de Mucopolisacaridosis Tipo II**. Guía de Práctica Clínica: Guía de Referencia Rápida: México, CENETEC; **2023** [fecha de consulta]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-476-24/RR.pdf>

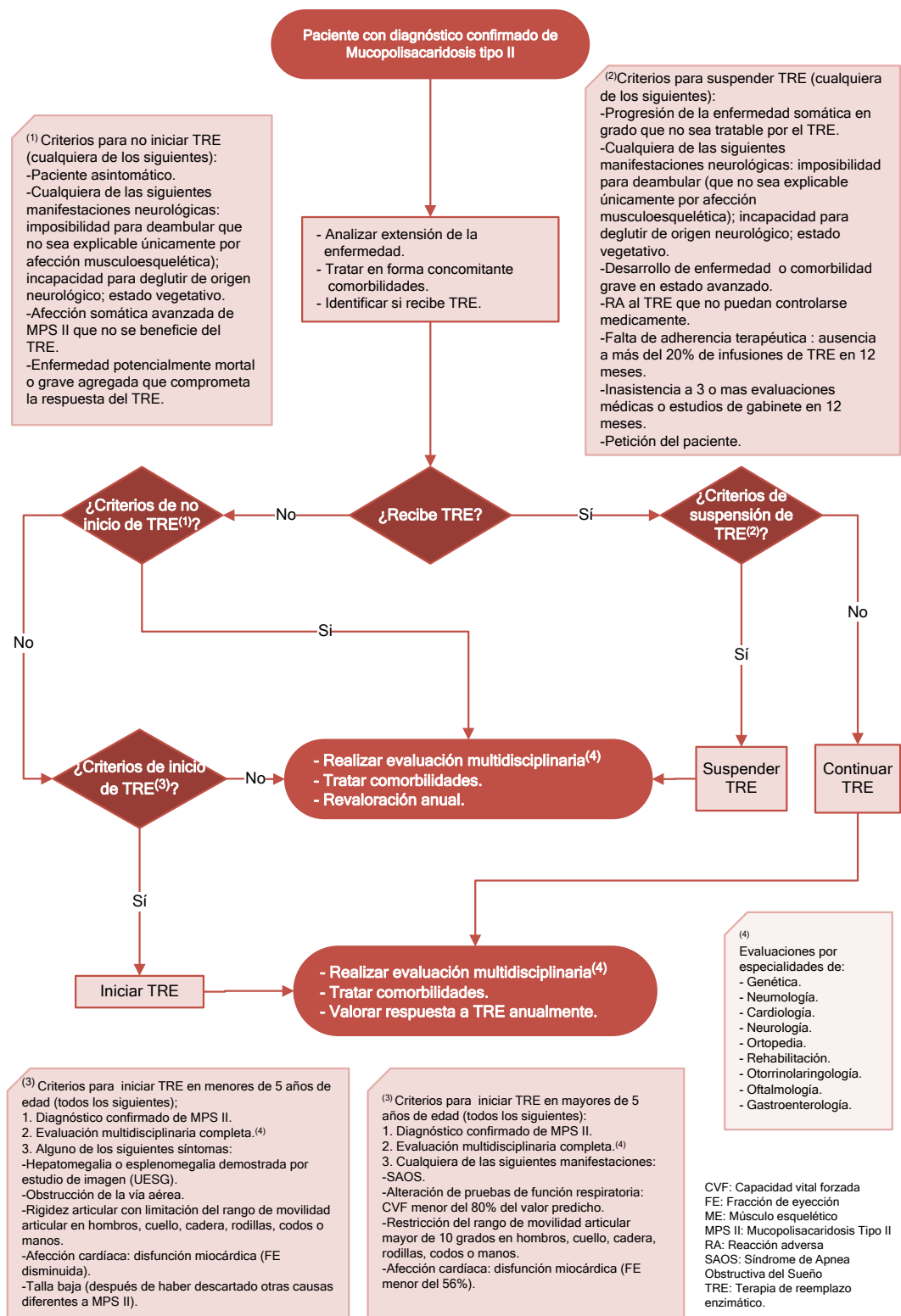
ISBN en trámite.

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



2. MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO II

DIAGNÓSTICO

RECOMENDACIÓN CLAVE	GR*
El diagnóstico de confirmación 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

ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO

RECOMENDACIÓN CLAVE	GR*
<p>Se recomienda evaluación por neumólogo/neumólogo pediatra de manera basal al momento del diagnóstico y posteriormente cada 12 meses que incluya:</p> <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
<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.	D

<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 	D
<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 	D
<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. 	D
<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>	D
<p>Se sugiere que la evaluación por otorrinolaringólogo/ otorrinolaringólogo pediatra basal y cada 12 meses incluya :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación clínica: detección de hipertrofia adenoidea/amigdalina, deformidades traqueales e incremento de secreciones orotraqueales, 	D

<p>así como evaluación de frecuencia de episodios de otitis media en cada visita.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación audiológica: cada 12 meses con potenciales evocados auditivos o audiometría. 	
<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>	D
<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 	D

TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

RECOMENDACIÓN CLAVE	GR*
<p>La dosis recomendada de idursulfasa para la terapia de reemplazo enzimático es de 0.5 mg/kg en un esquema semanal.</p>	A
<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>	D
<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>	D

<ul style="list-style-type: none">• Hepatomegalia o esplenomegalia demostrada por estudio de imagen (UESG).• 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>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%).	D
<p>No se recomienda proporcionar TRE ante cualquiera de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none">• Paciente asintomático.• Afección neurológica grave.• 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.	D
<p>Se recomienda suspender el tratamiento de reemplazo enzimático ante la presencia de cualquiera de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none">• Afección neurológica grave.• 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 semanal de la TRE prescrita.• Falla para seguir esquema apropiado de intervenciones para evaluar el	D

<p>estado de la enfermedad y la respuesta a la TRE.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas severas al TRE, que no sean prevenibles por una premedicación adecuada y/o ajuste de la velocidad de infusión. • Petición del paciente. 	
<p>En virtud de que no hay un consenso internacional que lo especifique, el grupo elaborador considera que un paciente con MPS II presenta afección neurológica grave cuando se presente cualquiera de las siguientes situaciones:</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 con el medio. • Falta de interacción social. • Ausencia de comunicación. 	D
<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. 	D

*Grado de Recomendación

3. 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	Variable

	(fenotipo grave)	(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.
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, 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,
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 involucro 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 involucro 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/300245>