



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño

"Año de la Universalización de la Salud"

N° 238 -2020-DG-INSN

RESOLUCION DIRECTORALLima, 13 de *Noviembre* de 2020

Visto, el expediente con Registro DG-N°012523-2020, que contiene el Memorando N° 225-2020-DEIDADT-2019-INSN, con el cual se hace llegar las Guías Técnicas: "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis I"; "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis II" y "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis IV", elaboradas por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;

Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;



Que, con Memorando N° 225-2020-DEIDADT-2019-INSN, el Director Ejecutivo de la Dirección de Investigación, docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento remite a la Oficina de Gestión de la Calidad el Documento Técnico: "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis I"; "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis II" y "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis IV", elaboradas por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando N°905-2020-DG/INSN, de fecha 27 de octubre del 2020, la Dirección General aprueba el Documento Técnico: "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis I"; "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis II" y "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis IV", elaboradas por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;

Con la opinión favorable de la Dirección de Investigación, docencia en Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;



PERÚ

Ministerio
de SaludViceministerio
de Prestaciones y
Aseguramiento en SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño

"Año de la Universalización de la Salud"

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;

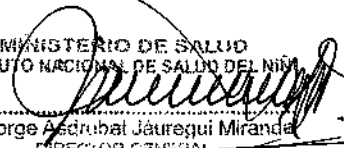
SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar el Documento Técnico "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis I" que consta de (28) folios; "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis II" que consta de (20) folio y "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis IV" que consta de (22) folios, elaboradas por el Servicio de Genética y Errores Innatos del Instituto Nacional de Salud del Niño.



Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación del Documento Técnico "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis I"; "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis II" y "Guía Técnica para la Atención de Pacientes con Mucopolisacaridosis IV" en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dr. Jorge Asdrubal Jauregui Miranda
DIRECTOR GENERAL
C.M.B. 13846 C. 0001 82027 - 0901

MM/CUP
DISTRIBUCIÓN:

- ☐ DG
- ☐ DA
- ☐ DEIDAEONA
- ☐ DIDAC
- ☐ OEI
- ☐ OAJ
- ☐ OGC

GUÍA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS

I

SERVICIO DE GENÉTICA & EIM
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL
NIÑO

2020

Recibido
9/9/2020
10:20am
27

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dra. Milana Trubnykova
Medica Genetista
4477 B.M.E. 93/2011

ÍNDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	1
III.	AMBITO DE APLICACIÓN	2
IV.	NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	2
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	2
	5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	3
	5.2. ETIOLOGÍA	4
	5.3. FISIOPATOLOGÍA	5
	5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	6
	5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	6
	5.5.1. Medio Ambiente	6
	5.5.2. Estilos de vida	6
	5.5.3. Factores hereditarios	6
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
	6.1. CUADRO CLÍNICO	6
	6.1.1. Signos y síntomas	7
	6.1.2. Interacción cronológica	7
	6.2. DIAGNÓSTICO	7
	6.2.1. Criterios de diagnóstico	10
	6.2.2. Diagnóstico diferencial	10
	6.3. EXÁMENES AUXILARES	10
	6.3.1. De Patología clínica	10
	6.3.2. De Imágenes	10
	6.3.3. De Exámenes especializados complementarios	10
	6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	10
	6.4.1. Medidas generales y preventivas	11
	6.4.2. Terapéutica	11
	6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	11
	6.4.4. Signos de alarma	11
	6.4.5. Criterios de alta	11
	6.4.6. Pronóstico	11
	6.5. COMPLICACIONES	11
	6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	11
	6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA	11
VII.	RECOMENDACIONES	12
	TERMINOS Y DEFINICIONES	12
	CONFLICTO DE INTERÉSES	13
VIII.	ANEXOS	16
IX.	BIBLIOGRAFÍA	

INTRODUCCIÓN

Las mucopolisacaridosis (MPS), son un grupo de enfermedades genéticas progresivas y degenerativas, con una alta tasa de mortalidad entre la primera y segunda década de vida. Se producen por una disminución en la actividad enzimática, el cual provoca el acúmulo progresivo de los glicosaminoglicanos (GAGs) en los lisosomas, alterando la función celular, tisular y multisistémica. La MPS I, es producida por una deficiencia enzimática variable de la alfa-L-iduronidasa (EC 3.2.1.76), está se caracteriza en la mayoría de los casos por facies tosca, displasia esquelética, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, alteraciones estructurales cardíacas, disminución de la movilidad articular, opacidad corneal, disminución de la función pulmonar, y compromiso neurológico variable. La muerte ocurre principalmente por el compromiso pulmonar y cardíaco.

La mucopolisacaridosis I (MPS I) se clasifica según la gravedad en: i) Síndrome Hurler (OMIM # 607014); ii) síndrome Hurler-Scheie (OMIM # 607015) y iii) síndrome Scheie (OMIM # 607016). Es grupo enfermedades de herencia recesiva autosómica, que se produce por la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs). En el síndrome Hurler, la enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida, teniendo, con el tiempo, una inhabilidad para caminar, llegando a la utilización de silla de ruedas. La muerte ocurre entre la primera y segunda década, provocada frecuentemente por falla respiratoria o cardíaca. Por otro lado, en el síndrome Hurler-Scheie, la esperanza de vida es hasta los treinta años.

El diagnóstico se realiza a través de la medición de la actividad enzimática de la alfa-L-iduronidasa en papel de filtro, leucocitos o fibroblastos, y/o con la determinación de la variante en el gen *IDUA*. El tratamiento es multidisciplinario, basado en el uso de la terapia de reemplazo enzimático y/o el trasplante de células hematopoyéticas.

I. FINALIDAD

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en el manejo guiado de los profesionales en la mucopolisacaridosis I con la finalidad de brindar el diagnóstico preciso y oportuno, y de esta forma poder realizar un asesoramiento genético (riesgo de recurrencia familiar, pronóstico y opciones terapéuticas).

II. OBJETIVO

- Aumentar la tasa de diagnóstico molecular de mucopolisacaridosis I en el Servicio de Genética & EIM.
- Disminuir el número de personas afectadas, mediante el conocimiento de las familias sobre los riesgos de recurrencia.
- Ofrecer terapéuticas específicas, en correlación según los hallazgos moleculares y el estadio clínico del paciente.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Personal médico del Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Atención de pacientes con mucopolisacaridosis I

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

- 5.1.1. Mucopolisacaridosis.** Es un grupo heterogéneo de enfermedades de compromiso multiorgánico y severo, que son ocasionados por defectos genéticos que llevan a una deficiencia enzimática y ésta a su vez provoca un acúmulo de glicosaminoglicanos (GAGs).^{1,2}
- 5.1.2. Mucopolisacaridosis I (MIM 607014, 607015, 607016).** Provocado por variantes en el gen *IDUA*.³ La mucopolisacaridosis o MPS tipo I, se subclasifica según su severidad en los siguientes subtipos: Hurler (o IH) Hurler-Scheie (IH-S) y Scheie (IS).⁴
- 5.1.3. Glicosaminoglicanos.** Familia heterogénea de polisacáridos lineales que constituyen el resto de carbohidrato que se une covalentemente a un núcleo proteico para formar los proteoglicanos. Estas se encuentran ubicados en la membrana celular y la matriz extracelular.⁵
- 5.1.4. Gen *IDUA* (MIM #252800).** Codifica a la alfa-L-iduronidasa.⁶ Está ubicado en el cromosoma 4p16.3.⁷
- 5.1.5. Alfa-L-iduronidasa (EC 3.2.1.76).** Enzima que está envuelta en la degradación de los glicosaminoglicanos, e hidroliza los extremos terminales del residuo alfa-L-ácido idurónico del sulfato de heparano (SH) y dermatano (SD).⁸
- 5.1.6. Trasplante de células hematopoyéticas.** O HSCT (del inglés *hematopoietic stem cell transplantation*) se basa en la capacidad que tienen las células trasplantadas y/o en su progenie celular (o clona) en contribuir a las poblaciones de macrófagos de los tejidos afectados y así convertirse en fuentes permanentes locales de enzimas lisosomales funcionales.⁹
- 5.1.7. Terapia de reemplazo enzimático.** La finalidad es entregar la proteína defectuosa y cambiar la historia natural de la enfermedad, deteniendo el progreso de la enfermedad. Dentro de este grupo de entidades se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal.¹⁰
- 5.1.8. Determinación de la actividad enzimática.** Se realiza mediante el análisis de la actividad enzimática de leucocitos o fibroblastos.¹¹
- 5.1.9. Secuenciamiento.** El secuenciamiento de los didesoxinucleótidos de última generación automatizada del ADN es una interacción eficaz elegante entre la química, la ingeniería, programas informáticos y la biología molecular; el cual está basado en el descubrimiento del secuenciamiento Sanger, con la finalidad de poder encontrar variantes patogénicas en zonas que ésta última técnica no detecta.¹²

5.2. ETIOLOGÍA

La **mucopolisacaridosis I** es una condición recesiva autosómica y se produce por variantes patogénicas en ambos alelos del gen *IDUA*.^{7,13} El gen *IDUA* es 19 kb y contiene 14 exones. Los primeros dos exones están separados por un intrón de 566 pb, luego le sigue un intrón muy grande de 13 kb, y el resto de los otros 12 exones están dentro de 4,5 kb.¹³ La mayoría de las veces los padres son portadores de estas variantes, por lo que el riesgo de recurrencia de aparición en otros hermanos del paciente índice es del 25%.^{14,15}

5.3. FISIOPATOLOGÍA

5.3.1. Acúmulo tisular de GAGs

La MPS I tiene una heterogeneidad clínica muy variable afectando sistemas como el sistema nervioso central, esquelético, cardíaco, digestivo y respiratorio.¹⁶

El acúmulo de los GAGs es la causa primaria del aumento de volumen de muchos órganos.¹⁷ Se ha demostrado, que el acúmulo de sulfatos de heparano y de dermatano en el hígado, riñones, bazo, corazón y el SNC ocurre desde la etapa fetal.¹⁸ A nivel óseo, existe un aumento de los GAGs en la matriz extracelular y la corteza ósea.¹⁹

Los lisosomas son estructuras compartimentales intracelulares; y los GAGs son las macromoléculas más importantes en tejidos como la córnea, cartílago, óseo, tejido conectivo, fascia, válvulas cardíacas y vasos sanguíneos que se acumulan entre 33-77 veces más que células control, y representan hasta el 20% del volumen celular. Además, el aumento de SH y SD en orina nos indica un aumento de estas macromoléculas a nivel extracelular.¹⁷

En los pacientes con fenotipo moderado, donde se observa un compromiso neurológico, se ha observado en la RMN de encéfalo anomalías de señal a nivel periventricular, así como atrofia cerebral y ventriculomegalia. Incluso, en los pacientes más severos se observa hidrocefalia, provocado por una falta de reabsorción de LCR, causado por el acúmulo de los GAGs en las meninges.¹⁷ Este acúmulo de los GAGs en las meninges de la médula espinal provoca una mielopatía principalmente a nivel cervical.²⁰

El acúmulo de los GAGs en fibroblastos de las sinovias en la muñeca provoca el síndrome de túnel del carpo.²¹

Otras manifestaciones que se produce por el acúmulo de los GAGs son a nivel ocular (iris, córnea, esclera) provocando opacidad corneal, atrofia óptica, engrosamiento del nervio óptico, glaucoma y degeneración retinal pigmentaria. La atrofia óptica se puede producir por aumento de la presión intracraneal, engrosamiento de la esclera, acúmulo en el nervio o compromiso de meninges.²²

La hipoacusia se debe al acúmulo de los GAGs en los ganglios vestibular y coclear.²³

5.3.2. Alteración del metabolismo de gangliósidos

En MPS I se observa una disminución neuronal y gliosis. Si bien existe un acúmulo de los GAGs en regiones perivasculares, tejido conectivo, meninges, microglia y neuronas; lo que se ha observado es un acúmulo de gangliósidos (GM2 y GM3) y colesterol no esterificado de manera notoria en las neuronas.^{24,25} Se conoce que la GM2 está relacionado con la dendritogénesis en el desarrollo cerebral, por lo que el acúmulo de los gangliósidos provocado por el SH (ej. inhibiendo la neuroaminidasa), induciría un crecimiento anormal de las dendritas y alterando la sinapsis.¹⁷

5.3.3. Respuesta inflamatoria

Se ha observado una activación de la microglia perineuronal, activándose factores como CD38, lisozima M, catepsina S y Z, citocromo b558, DAP12 y complementos C1q y C4; todos ellos relacionados a la activación del macrófago/monocito²⁶, la cual provoca una inflamación progresiva y crónica, incrementándose el estrés oxidativo y provocando una neurotoxicidad por la liberación de sustancias reactivas de oxígeno (ROS).¹⁷ Por otro lado, la secreción pro-inflamatoria probablemente se deba a una presencia de los GAGs o la activación de TLR4, el cual provoca una respuesta inmune innata, los cuales están relacionados con la degeneración del cartilago, dilatación aórtica, y la patología ósea y articular.¹⁷

5.3.4. Permeabilización de la membrana lisosomal

El acúmulo de los GAGs en los lisosomas altera la permeabilidad de sus membranas provocan cambios en la homeostasis intracelular iónica del H^+ y Ca^{2+} (aumento de secreción desde el RE), causando esto una disminución de la actividad de hidrolasas lisosomales y alterando el tráfico de las vesículas. Además, estos cambios de la permeabilidad, inducen la secreción de proteasas de cisteína (ej. catepsinas), las que ocasionarían un incremento en la apoptosis.²⁷

5.3.5. Alteración de las señales celulares

Los proteoglicanos y el SH son importantes para la señalización celular y la distribución de factores de crecimiento, citoquinas y morfógenos.²⁸ El SH interactúa con los receptores de membrana, estabilizándolos y colaborando en la presentación de sus ligandos.²⁹

El acúmulo de los GAGs y su inadecuada degradación también ocurre en el medio extracelular. Además, el acúmulo de SH es detectado por el sistema de secreción del aparato de Golgi, actuando como un regulador positivo de la sulfatación de SH, lo cual incrementa la actividad del N-sulfotransferasa de las enzimas modificadoras N-désacetilasa / N-sulfotransferasa del SH. El incremento de las moléculas SH sulfatadas en el medio extracelular junto con los proteoglicanos forman una molécula denominada HSPG que provoca una mala respuesta celular de factores de crecimiento y citoquinas, como por ejemplo la falta de unión del FGF2 y BMP4 a sus receptores, alterando la respuesta celular; contribuyendo así a la neurodegeneración, defectos en la neurogénesis, guía axonal y sinapsis; así como en los tejidos óseos y cartilagosos.¹⁷

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

No existen estudios en el Perú sobre la prevalencia de MPS I; sin embargo se estima a nivel global que la prevalencia es de 0,11-3,62 / 100000 para las formas severas y de 1/ 500 000 para las formas atenuadas.³⁰⁻³³ En comparación con los otros tipos de mucopolisacaridosis, la MPS I tiene una frecuencia en Asia entre el 13,7% y 16,2% de todas las mucopolisacaridosis; mientras que en Europa esa frecuencia se eleva al 20-60%.^{31,33-35}

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

No identificados

5.5.2. Estilos de vida

Matrimonios consanguíneos, los cuales incrementan el riesgo de enfermedades recesivas autosómicas, como la mucopolisacaridosis I.¹⁵

5.5.3. Factores hereditarios

En la mayoría de los casos los padres son portadores de esta enfermedad,¹⁵ por lo que el riesgo de recurrencia en los hermanos del probando es de 25%. Se ha reportado, que sólo alguno de los progenitores son portadores, apareciendo la condición por una disomía uniparental total o segmentaria,³⁶ donde el riesgo de recurrencia disminuiría casi al 0%.³⁷ En ese sentido, es de suma importancia detectar el estado de portadores de los padres, en especial en los casos sin antecedentes de consanguinidad y que el propósito sea homocigoto.

Padres con orígenes de poblaciones pequeñas, también tienen un riesgo elevado de tener descendencia con enfermedades recesivas autosómicas.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

La MPS I es un trastorno multisistémico y progresivo, observando que las características clínicas son un espectro amplio y continuo. Clásicamente se ha clasificado a la MPS I en tres fenotipos (Hurler, Hurler-Scheie y Scheie) (ver tabla 1).³⁸ La frecuencia de estos fenotipos es, de la MPS IH de 57%, MPS IH-S de 23,5%, MPS IS de 10% e indeterminado del 8,6%.³⁹

Forma severa: síndrome Hurler (MPS IH). Al nacimiento sólo se observa hernia inguinal o umbilical. La facies tosca, escafocefalia y macrocefalia aparece antes de los 2 años.⁴⁰ Otras características son hepatoesplenomegalia, displasia esquelética, artropatía progresiva, cifosis dorsolumbar.^{40,41} A los tres años de edad, el crecimiento se detiene. Además, se observa síndrome del túnel carpiano y junto con el compromiso articular en la mano, conlleva a una función manual

deficiente. Por otro lado, a nivel ocular se observa opacidad corneal, la cual es progresiva y lleva a una discapacidad visual severa; y a veces se agrega glaucoma de ángulo abierto, degeneración retinal y compresión del nervio óptico. A nivel cardiovascular, se observa engrosamiento y rigidez de las válvulas cardíacas, provocando regurgitación aórtica y/o mitral, cardiomiopatía, muerte súbita por arritmia, enfermedad coronaria y endocardiofibroelastosis.¹² Otras características de la MPS IH es la hipoacusia, otitis media aguda, rinitis recurrente crónica, aumento de tamaño de tonsilas y adenoides, macroglosia, apnea obstructiva, diarrea-constipación recurrentes e hidrocefalia. A nivel nervioso, el desarrollo psicomotor es normal durante los primeros meses, sin embargo, antes de los 18 meses se observa un retraso psicomotor, el cual permanece en una meseta y que posteriormente a los 8-10 años se observa una discapacidad intelectual severa. En algunos casos se puede asociar a epilepsia.¹²

Forma atenuada: síndromes Hurler-Scheie y Scheie. El desarrollo es normal hasta los 24 meses, apareciendo los síntomas más evidentemente entre los 3-10 años. Algunos niños presentan problemas de aprendizaje, el cual no necesariamente está correlacionado con el grado de severidad fenotípica somática.⁴² Las características faciales son menos toscas como cuello corto, boca amplia, mandíbula cuadrada y micrognatia.⁴⁰ Además, existen grados variables de hepatoesplenomegalia, displasia esquelética y la xifoescoliosis que provocan dolor dorsal.⁴⁰ Algunas veces, se observa espondilolistesis distal el que provoca compresión medular. A los 13,1 años se observa síndrome del túnel carpiano, que junto con la contractura articular y la mano en garra provoca una disfunción marcada. Otras anomalías esqueléticas son *pes cavus*, *genu valgum* y caminata de puntas.¹² Aproximadamente el 82% de los pacientes a los 9,1 años se observa opacidad corneal. Así como en la forma severa se observa glaucoma, degeneración retinal, atrofia óptica.⁴⁰ Alrededor de los 11,7 años el 88% presentan regurgitación/estenosis de la válvula aórtica/mitral.⁴⁵ También podemos observar hipoacusia por disfunción tubárica, disostosis de los huesecillos y compromiso del nervio acústico.⁴⁰ La muerte generalmente es por una disminución de la capacidad vital forzada y el compromiso cardíaco. Presentan un menor riesgo de desarrollar hidrocefalia con relación al fenotipo severo.⁴⁰ Otras características, son mielopatía cervical, el cual se manifiesta por intolerancia al ejercicio y actividad reducida. A nivel intelectual en las formas atenuadas son cerca o dentro de parámetros normales.⁴⁰

Tabla 1: Tipos de Mucopolisacaridosis I: Fenotipo continuo

Fuente: Extraído y traducido de Moore et al.

FENOTIPO DE MPS	Síntomas principales	Edad de inicio	Gravedad	Supervivencia
Síndrome Hurler (Fenotipo severo)	Dismorfia facial. Hernias. Xifosis. Opacidad corneal.	6-8 meses	Severo	<10 años
Síndrome Hurler-Scheie (Fenotipo intermedio)	Hernias. Dismorfia facial. Rigidez articular. Hepatomegalia. Opacidad corneal.	4-5 años	Moderado	<30 años
Síndrome Scheie (Fenotipo atenuado)	Hernias. Rigidez articular. Opacidad articular. Valvulopatía. Síndrome de túnel carpiano.	3-14 años	Ausencia	Condicional al compromiso cardiorrespiratorio.

6.1.2. Interacción cronológica

La mucopolisacaridosis IH o síndrome Hurler es el fenotipo más severo, apareciendo los primeros síntomas entre los 6-24 meses, observándose retraso del desarrollo psicomotor, macrocefalia, facies tosca, hernias, cambios esqueléticos (displasia), contracturas articulares hepatoesplenomegalia, opacidad corneal, hipoacusia y discapacidad intelectual. La muerte sin tratamiento puede ocurrir antes de los 10 años por problemas respiratorios y cardiomiopatía en la MPS IH.^{4,8,17}

En los tipos MPS IH-S y IS, el *exitus* se observa entre la segunda o tercera década o incluso con una esperanza de vida normal.^{40,45}

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

- Antecedentes familiares, evaluar hermanos con antecedentes de MPS I (realizar árbol genealógico de tres o más generaciones).
- Examen clínico donde se observarán, macrocefalia, facies tosca, opacidad corneal, macroglosia, dentición anormal, hipoacusia, hepatoesplenomegalia, hernia inguinal/umbilical, estatura corta, disminución de los rangos articulares, hipertrichosis, manchas mongólicas de ubicación inusual y grandes.^{40,46,47}
- La edad de aparición de la MPS I es variable, depende de la actividad enzimática.⁴⁰
- Test de azul de toluidina y de bromocetiltrimetilamonio positivo en orina (en desuso).^{14,14}
- Electroforesis cuali/cuantitativamente de GAGs en orina.⁴⁸
- Dosaje en papel filtro, leucocitos o fibroblastos de la enzima alfa-L-iduronidasa por debajo del rango normal.^{11,49}
- Determinación molecular de la variante patogénica del gen IDUA, mediante secuenciamiento completo y determinación de deleciones/duplicaciones.^{1,49,50}

6.2.2. Diagnóstico diferencial

En los pacientes de presentación severa, se tiene que hacer el diagnóstico diferencial con las mucopolisacaridosis II, IVA o VI, deficiencia múltiple de sulfatasa, mucopolipidosis I, II o III alfa manosidosis.⁴⁰ En los pacientes con mucopolipidosis II y III alfa/beta se observa una disminución de la actividad enzimática de la alfa-L-iduronidasa.⁴⁰

Mientras que en los pacientes que presentan la forma atenuada, deberá hacer el diagnóstico diferencial con la artritis idiopática juvenil.⁵¹

Otros diagnósticos diferenciales son: hipotiroidismo congénito, síndrome de hipertricosis-hiperplasia gingival.⁵²

6.3. EXÁMENES AUXILARES

6.3.1. De Patología clínica

- TSH, T4-I.

6.3.2. De Imágenes

- Estudios radiográficos de la columna cervical en flexión-extensión, columna lumbar, pelvis y caderas, las cuales mostrarán retardo de la maduración ósea, costillas moderadamente anchas, cuerpos vertebrales con concavidad en la región dorsal. En niños pequeños se observa silla turca en forma de "J", suturas prominentes, vértebras biconvexas, iliacos de forma irregular, techo acetabular irregular, coxa valga.¹¹
- Resonancia magnética nuclear del cerebro y de la articulación craniocervical.¹¹
- Ecografía abdominal, con la intención de descartar hepatoesplenomegalia, utilizando las siguientes fórmulas:^{53,64}
 - ILS (volumen hepático) (cm²) = $0,2618 \times (AAL^2 + MCL^2 + STL^2)$.
 - Volumen esplénico (ml) = $0,523 \times L \times B \times (DL + DB) / 2$Donde: AAL= Línea anterior axilar, MCL=Línea medio clavicular, STL, línea esternal (plano perpendicular).
L=Longitud, B=Ancho, DL=Profundidad, DB=Profundidad.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios⁵⁵

- Estudios de la vía aérea superior, y si estuviera indicado estudio del sueño.
- Pruebas funcionales pulmonares
- Prueba de la caminata durante seis minutos (6MWT).
- Electrocardiograma y ecocardiograma.
- Estudios de velocidad de conducción nerviosa para excluir síndrome del túnel carpiano.
- Audiometría o potenciales evocados auditivos según la colaboración del paciente.
- Fotografía.¹⁴

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Para realizar el diagnóstico precoz de algunas complicaciones es necesario que tengan una frecuencia de evaluaciones y exámenes auxiliares (Tabla N° 02).⁵⁶ En algunos países se ha incorporado el tamizaje neonatal, con la finalidad de obtener un diagnóstico oportuno.⁵⁷

Exámenes auxiliares: Pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, TSH, T4-I, RMN cerebral y cervical, audiometría o potenciales evocados auditivos, estudio del sueño, velocidad de conducción nerviosa.

Interconsultas (ver tabla N° 02 y anexo 2)^{56,58,59}

- Evaluación por fisioterapia y ortopedia para medir el rango articulación de la movilidad de hombros, codos, cadera y rodilla.
- Evaluación oftalmológica con electrofisiología ocular y una estimación de la presión intraocular.
- Evaluación cardiológica.
- Evaluación neumológica.

Tabla N° 02. Intervalo de las evaluaciones clínicas y de exámenes complementarios.

Evaluación	Línea base	Intervalo de las evaluaciones	Semana 168
Glicosaminoglicanos urinarios	✓	Cada 12 semanas hasta la semana 168	✓
Volumen hepático	✓	Semanas 24, 72, 120	✓
6MWT	✓	Cada 12 semanas hasta la semana 120, semana 144	✓
FVC	✓	Cada 12 semanas hasta la semana 120, semana 144	✓
Rango de movimiento de rodilla y hombro	✓	Cada 12 semanas hasta la semana 120, luego a la semana 144	✓
Cuestionario de calidad de vida (CHAQ/HAQ)	✓	Cada 12 semanas hasta la semana 120, luego a la semana 144	✓
Agudeza visual	✓	Semanas 24, 72, 120	✓
Polisomnografía	✓	Semanas 24, 72, 120	✓
IgG	✓	Cada 4 semanas hasta la semana 24, luego cada 12 semanas hasta la semana 168	✓
Examen físico	✓	Semana 4, 14, luego cada 12 semanas hasta la semana 120, y posteriormente a la semana 144	✓
Exámenes auxiliares de seguridad	✓	Semana 4, 14, luego cada 12 semanas hasta la semana 120, y posteriormente a la semana 144	✓

Fuente: Traducido de Clarke et al. 2012. 6MWT= Prueba de caminata de seis minutos.
FVC=Capacidad vital forzada.

6.4.2. Terapéutica

6.4.2.1. Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) de la MPS I se realiza con la laronidasa.⁶⁰⁻⁶²

La laronidasa está producida por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hamster chino.⁶³ La TRE con laronidasa ha sido aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) en los EE. UU. en abril del 2003,⁶⁴ EMA (*European and Medicine Agency*) de la Unión Europea (junio de 2003) (EMA/H/C/000477).⁶⁵ Laronidasa ha sido aprobada en más de 58 países a nivel mundial, y en Latinoamérica en 14 países, como Argentina, Brasil, México, Colombia entre otros.^{66,67} En ese mismo sentido nuestro País, a través de la DIGEMID (RD. N°6804-2013/DIGEMID/DAS/ERPF - A16AB05-), aprobó el uso de la laronidasa en pacientes con mucopolisacaridosis I. A nivel mundial se vienen tratando aproximadamente 1 334 pacientes con MPS I, de ellos, en Latinoamérica se vienen tratando 296 pacientes. Por otro lado, se conoce que de los diez primeros países con cobertura de pacientes con MPS I se encuentran en tres países de la región (Brasil, México y Argentina).⁶⁸

6.4.2.2. Evaluación de la eficacia de la TRE

La variable primaria que evaluó la eficacia del medicamento es el de resistencia en la caminata de seis minutos (6MWT), así como en la mejora de la capacidad vital forzada.⁶⁹ Las otras variables fueron niveles de excreción urinaria de glicosaminoglicanos, reducción de hepatomegalia, mejora de apnea e hipopnea, movilidad articular y la calidad de vida (ver tablas N° 02 y 03).⁷⁰ Los estudios de fase con que se cuenta con el uso de laronidasa son los siguientes:

Fase I, incluyeron 10 pacientes con diagnóstico de MPS I tratados con α -L-iduronidasa durante un año. Éste estudio mostró mejoría en el tamaño del hígado, crecimiento, movilidad articular, función respiratoria y apnea del sueño. Hubo mejora en el desenvolvimiento de las actividades cotidianas. Durante el seguimiento en seis años, de cinco pacientes, se observó mejora en el rango articular, así como del apnea del sueño, y la no progresión de la enfermedad cardíaca.^{71,72}

Fase II, el cual fue doble ciego, con placebo, se incluyó 45 individuos, con MPS I de fenotipo atenuado, los cuales fueron tratados durante 52 semanas, con una fase de placebo de 26 semanas. Éste estudio mostró, una mejora significativa en la función pulmonar, en la caminata de seis minutos, y un claro efecto biológico en la reducción de excreción urinaria de GAGs, así como la disminución del volumen hepático. Otros casos reportados de manera aislada mostraron una respuesta favorable a la TRE. Todas las publicaciones, aunque muestran una elevación de anticuerpos IgG, nos dan a conocer ausencia de signos clínicos referentes como efectos adversos.^{71,73}

Fase III, (ver tabla 4) incluyeron a 40 pacientes, para una evaluación adicional de cuatro años (ver tablas N°02 y 03), mostrando.^{56,74}

Tabla N° 03 Respuesta a tratamiento con Laronidasa

Evaluaciones	Porcentaje de respuesta al tratamiento		
Glicosaminoglicanos urinarios	100% de los pacientes mejoraron 15% tuvieron resultados normales 95% con resultados normales		
Volumen hepático	92% de los pacientes con valores anormales tuvieron resultados normales - Ningún paciente presentó aumento de tamaño		
	Mejóro	Estabilizó	Empeoró
6MWT	50 %	28 %	23 %
FVC	18 %	55 %	28 %
Rango de movimiento de rodilla y hombro	46 %	49 %	5 %
Cuestionarios de calidad de vida (CHAO/HAQ)	57 %	20 %	23 %
Agudeza visual	24 %	66 %	10 %
Polisomnografía	31 %	63 %	6 %

Evaluaciones	Porcentaje de respuesta al tratamiento		
Glicosaminoglicanos urinarios	100% de los pacientes mejoraron 15% tuvieron resultados normales 95% con resultados normales		
Volumen hepático	92% de los pacientes con valores anormales tuvieron resultados normales - Ningún paciente presentó aumento de tamaño		
	Mejóro	Estabilizó	Empeoró
6MWT	50 %	28 %	23 %
FVC	18 %	55 %	28 %
Rango de movimiento de rodilla y hombro	46 %	49 %	5 %
Cuestionarios de calidad de vida (CHAO/HAQ)	57 %	20 %	23 %
Agudeza visual	24 %	66 %	10 %
Polisomnografía	31 %	63 %	6 %

Fuente: Modificado y traducido de Clarke et al. 2009.

- Disminución de GAGs en un 60-70%, con una normalización hasta en un 15%.
- Normalización del volumen hepático en un 92%.
- La función respiratoria mejoró ligeramente, o permaneció sin variación.
- Incremento gradual de la movilidad articular en hombros, con una mayor evidencia en aquellos niños severamente afectados.
- Mejora en la caminata.
- Los índices de calidad de vida mejoraron (especialmente con respecto al dolor).
- La agudeza visual mejoró en un 24%, aunque la opacidad corneal permaneció constante.

- El crecimiento se observó mejora, sin embargo, la talla final fue aún más pequeña.
- Se observó, también, una producción de hasta el 93% de anticuerpos IgG, sin embargo, no fueron correlacionados con los efectos adversos inmunológicos.

Tabla N° 04: Variaciones generales del estado clínico después de 3,5 o 4 años de tratamiento con laronidasa.

Área Clínica		Linea basal		Final
Porcentaje de CVF normal pronosticada	100 %	49,9+/-13,9%	48,3+/-13,7%	0,78+/-0,32% puntos reducción/año
Distancia de caminata en 6 minutos (m)	33 %	334,0+/-129,5	373,3+/-133,0	17,1+/-16,8 mejoramiento
IAH (eventos por hora)	51 %	17,5+/-15,5	12,1+/-16,6	4,4+/-2,3 mejoramiento
Rango de movimiento del hombro	100 %	90,1+/-31,7	108,1+/-20,8	17,4+/-3,6 mejoramiento
Agudeza visual corregida	93 %	1,66+/-0,34	1,60+/-0,34	0,03+/-0,03 mejoramiento
Índice de discapacidad (CHAQ/HAQ)	100 %	1,91+/- 0,61	1,53+/-0,77	0,31+/-0,11 mejoramiento

Fuente: Traducido y modificado de Clarke et al. 2009

6.4.2.3. Criterios de Inclusión^{60,61,75-79}

- a. Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico de mucopolisacaridosis I, evidenciado a través del dosaje enzimático de alfa-L-iduronidasa y/o el hallazgo de una variante patogénica en el gen *IDUA*, acompañado de cuadro clínico compatible.
- b. Si no existe la posibilidad del trasplante de células hematopoyéticas (HSCT-hematopoyectic stem cell transplantation) en niños menores de 2 años o éste se encuentre en fase de evaluación, se recomendará el uso de la TRE.
- c. Pacientes menores de cinco años con diagnóstico de mucopolisacaridosis I severa.
- d. Si son mayores de dos años, se deberá considerar a todos los pacientes sin compromiso neurológico y que no recibieron HSCT.
- e. El tratamiento deberá ser utilizado lo más oportuno posible.
- f. Se incluirá a todo paciente, como criterios de inicio de tratamiento con laronidasa y de manera inmediata en pacientes con MPS con leve o ausencia de compromiso neurológico; cuando cumpla al menos uno de los siguientes:^{60,61,75-79}
 - Problemas respiratorios durante el sueño: presencia de apneas/hipopneas con una frecuencia de >5 eventos por hora, durante todo un ciclo; o más de dos eventos severos de

- **Test pulmonares respiratorios:** pacientes con FVC persistente en menos de 80%, medido en un periodo de 6 meses, con un intervalo al menos de un mes.
- **Cardíaco:** disfunción miocárdica, referido como una reducción en la fracción de eyección en menos del 56% (VN: 56-78%), o una reducción en la fracción de acortamiento en menos del 25% (VN: 25-46%).
- **Contracturas articulares:** pacientes con una restricción en el rango articular en más de 15° de hombros, cuello, cadera, rodillas, codos o manos.

- a. Pacientes gestantes y mujeres en periodo de lactancia.
- b. Pacientes con una enfermedad muy severa, en quienes se considera que la TRE no tendrá beneficio.
- c. La presencia de otra condición médica en quienes el pronóstico es muy reservado, verificado por uno o más especialistas.
- d. Aparición de enfermedades asociadas irreversibles e irrecuperables, comprobadas por uno o más especialistas.

El tratamiento es con laronidasa. Cada vial es de único uso, el cual contiene 5 ml de la droga (2,9 mg de laronidasa). Los pacientes reciben semanalmente una infusión. La dosis que se entrega a cada paciente es de 0,58 mg/kg de peso, el cual es diluido en 100 a 250 ml de suero salino, el cual contiene además 0,1% de suero bovino, infundiéndose durante cuatro horas. Deberá recibir 30-40 minutos antes de iniciar la infusión de antihistamínicos y antipiréticos. Otra opción es realizar la infusión bisemanalmente a una dosis de 1,2 mg/kg de peso.^{81,82}

Los desenlaces de eficacia serán los siguientes: 56,61,62,70,74,75,83-85

- MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

6.4.2.7. Criterios de discontinuación

La suspensión temporal o definitiva de la terapia de reemplazo enzimático es recomendable en las siguientes situaciones:⁸⁰

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

6.4.2.8. Auditoría

Lo ideal es que cada paciente que recibe tratamiento tenga una auditoría interna, la cual incluirá las encuestas de satisfacción del paciente. También podría ser auditado por personal externo a la institución donde se está entregando la TRE.

6.4.2.9. Consideraciones bioéticas

Reindenberg M. en uno de los boletines de la Organización Mundial de la Salud; nos hace reflexionar y concluye que es de suma importancia incluir a los medicamentos huérfanos como esenciales.⁸⁶

6.4.2.10. Trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT).

El HSCT es útil por que reemplaza los macrófagos del paciente por los macrófagos del donante (células de Kupffer, microglia, macrófagos pulmonares, esplénicos, nodales, tonsilares y peritoneales) los que proveerán la enzima normal en muchos órganos.⁸⁷ El trasplante de células hematopoyéticas es el único tratamiento disponible que previene la neurodegeneración. Aunque su uso, históricamente, ha sido limitado por el riesgo de rechazo y sus consecuencias severas de morbilidad; sin embargo, desde el 2005 nuevas guías de HSCT se han implementado y sus resultados son muy favorables (Figura 1).⁸⁸

Se ha demostrado que es la terapia de elección las MPS I de fenotipo severo, en niños menores de 2,5 años con un coeficiente intelectual mayor a 70 (Figura 2). Se puede considerar en aquellos pacientes con MPS I de fenotipo intermedio. Mientras el paciente espera el trasplante, se podrá iniciar la TRE.^{4,88,85,78}

La sobrevida con el uso del trasplante en las mucopolisacaridoses es del 95,2% y la sobrevida sin ningún evento es del 90,3% (Figura 1).^{88,89}

Dentro de las manifestaciones que mejoran con el uso del HSCT son la disminución de la facies tosca, hepatoesplenomegalia, disminución de la hipoacusia, y la estabilización-mejora de la función cardíaca con regresión de la hipertrofia y normalización de las cámaras cardíacas.^{40,90}

En pacientes con trastorno cognitivo marcado, el HSCT no muestra una corrección.⁴⁰

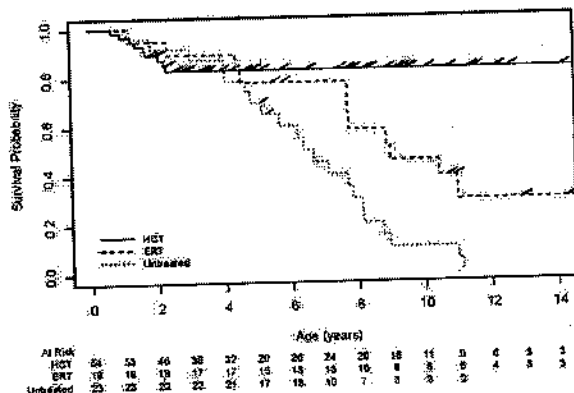
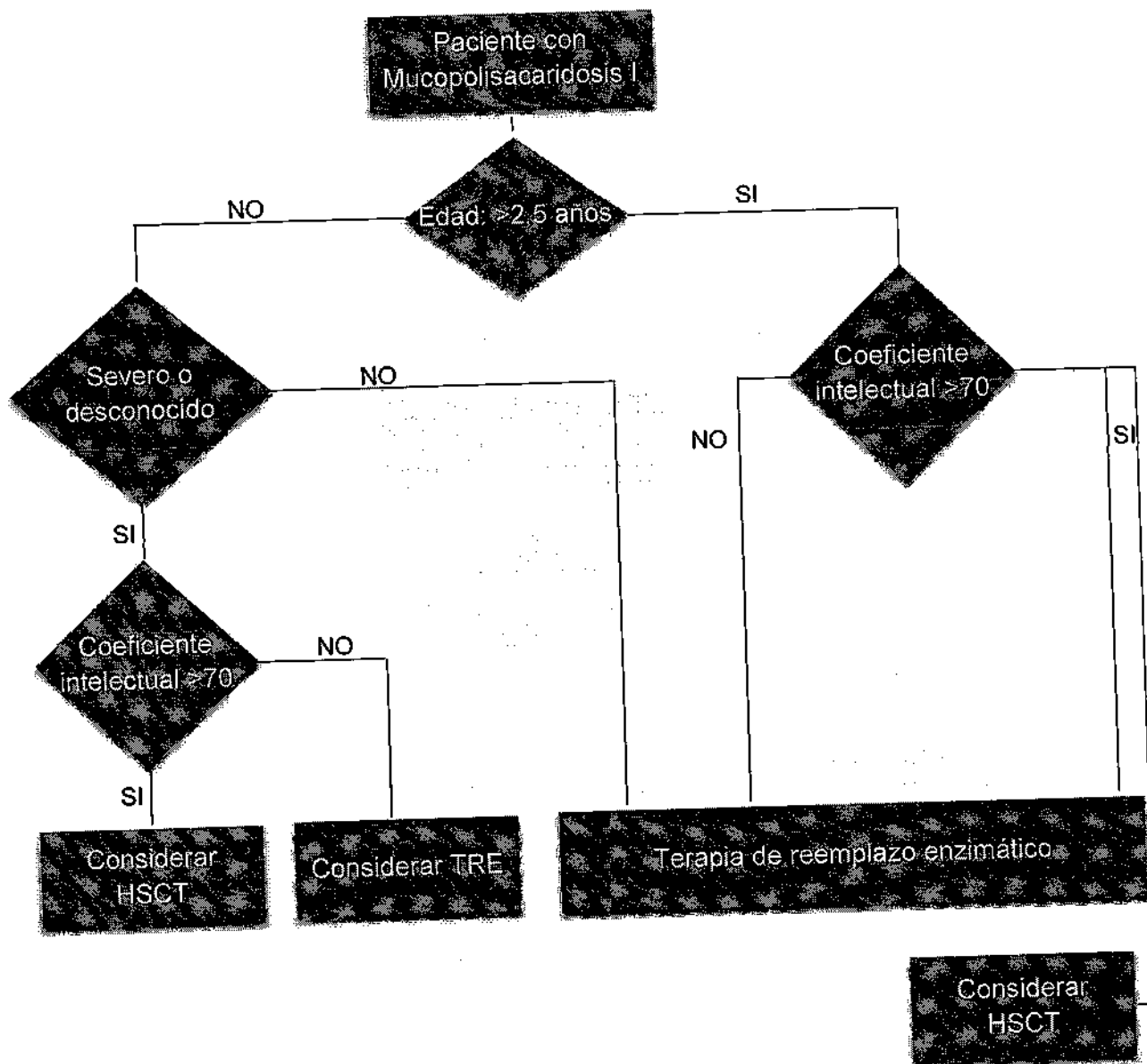


Figura 1. Sobrevida de pacientes con MPS I utilizando HSCT y TRE. HSCT= Hematopoietic stem cell transplant (Trasplante de médula ósea.). ERT= Terapia de reemplazo enzimático
Fuente: Extraído de Eisengart et al. 2018



Fuente: Modificado y traducido de Muenzer et al. 2009

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

La seguridad de la medicación deberá de ser evaluado por un examen clínico y los signos vitales. Adicionalmente se estudiará la actividad de los anticuerpos.

En el estudio a largo plazo de laronidasa se encontró que el tratamiento fue bien tolerado y seguro en la mayoría de los pacientes con eventos adversos muy parecidos encontrados en el estudio clínico de 26 semanas. Todos los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, aunque en la mayoría fue leve y atribuido a enfermedades subyacentes. Los eventos adversos relacionados al tratamiento fueron reportados en 30 pacientes (67%). De los 682 eventos adversos, 414 de los eventos fueron relacionados a la infusión (61%).^{74,80}

Los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% fueron los siguientes: *rash* (22%), artralgias (20%), cefalea (18%), enrojecimiento (16%), reacción en el sitio de la inyección (13%), artropatía (11%), dolor abdominal (11%), dolor dorsal (11%), fiebre (13%), dolor óseo (11%) y náuseas (11%). Los eventos serios relacionados al tratamiento (9 en total) fueron observados en tres pacientes (7%), siete de éstos fueron reconocidos como efectos relacionados a la infusión.^{56,61,74,91}

La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento (EART) fueron observados en el 53% (24 de 45) de los pacientes y se asoció con un 3,6% (271 de 7 593) de las infusiones. La mayoría de las reacciones asociadas fueron leves y consistieron en fiebre, enrojecimiento leve y / o erupción y no requirieron intervención o alteración del protocolo de infusión. La mayoría de las EART ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de infusiones y la disminución en la frecuencia con el tiempo. Un paciente experimentó un 71% de todas las reacciones asociadas, ninguna de las cuales se clasificaron como graves. Estas reacciones consistieron en episodios repetidos de fiebre y erupción cutánea localizada en el sitio de la punción venosa que y se produjo durante la mayor parte de las infusiones posteriores de este paciente. El paciente se mantuvo con IgE negativo, así como activación del complemento negativo, y tuvo resultados de triptasa en suero dentro del rango de referencia normal. El tratamiento previo con esteroides no parece prevenir las EART, y el paciente continuó recibiendo infusiones.^{56,61,74,91}

Los efectos adversos con el uso del HCST se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular asociado al síndrome metabólico (ej. obesidad, HTA, y elevación de LDL, triglicéridos y glucosa).⁹²

6.4.4. Signos de alarma

Compresión medular, injuria medular aguda e inestabilidad occipital, insuficiencia respiratoria, falla cardíaca.

6.4.5. Criterios de alta

Por la complejidad del cuadro, es importante que estos pacientes sean manejados en el INSN.

Sin embargo, si el paciente es residente en otra región diferente a Lima y por lo tanto a la familia le es dificultoso acudir semanalmente al INSN, podría buscarse la posibilidad de realizar el tratamiento en sus regiones correspondientes.

6.4.6. Pronóstico

Existen algunas variantes patogénicas, especialmente aquellas que son sin sentido o por cambio en el marco de lectura provocan un fenotipo severo.⁹³

Sin tratamiento, los pacientes con mucopolisacaridosis IH fallecen en la segunda década de vida, mientras que el tipo IH-S o IS fallecen en la tercera década.⁶⁸

6.5. COMPLICACIONES⁴⁰

- Cardiomiopatía.
- Valvulopatías.
- Hidrocefalia hipertensiva.
- Hipoacusia conductiva o neurosensorial.
- Contracturas articulares.
- Estenosis de tráquea.
- Enfermedad restrictiva pulmonar.
- Compresión medular espinal.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA

Ninguno.

VII. RECOMENDACIONES

Se deberá realizar un seguimiento según el anexo 2, por lo que deberemos tener los siguientes indicadores.

1. Número de pacientes diagnosticados con MPS I/ Número de pacientes en seguimiento por año.
2. Número de pacientes con MPS I/Número de pacientes en tratamiento con TRE.
3. Número de pacientes con TRE/ Número de pacientes con TRE en seguimiento.
4. Número de pacientes con HSCT/Número de pacientes con MPS I

Por otro lado, es importante tener presente que mientras precoz sea el diagnóstico, el tratamiento oportuno cambiará el pronóstico de la enfermedad, por lo que todos los médicos debemos conocer los signos/síntomas de aparición precoz (anexo 1)

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

MPS= mucopolisacaridosis.

MPS IH= Mucopolisacaridosis I Hurler o síndrome Hurler.

MPS IH-S= Mucopolisacaridosis I Hurler-Scheieo syndrome Hurler-Schei.

MPS IS= Mucopolisacaridosis I Scheieo síndrome Schei.

TRE= Terapia de reemplazo enzimático.

IDS= Idursulfasa.

HSCT= Transplante de células hematopoyéticas.

GAGs= Glicosaminoglicanos.

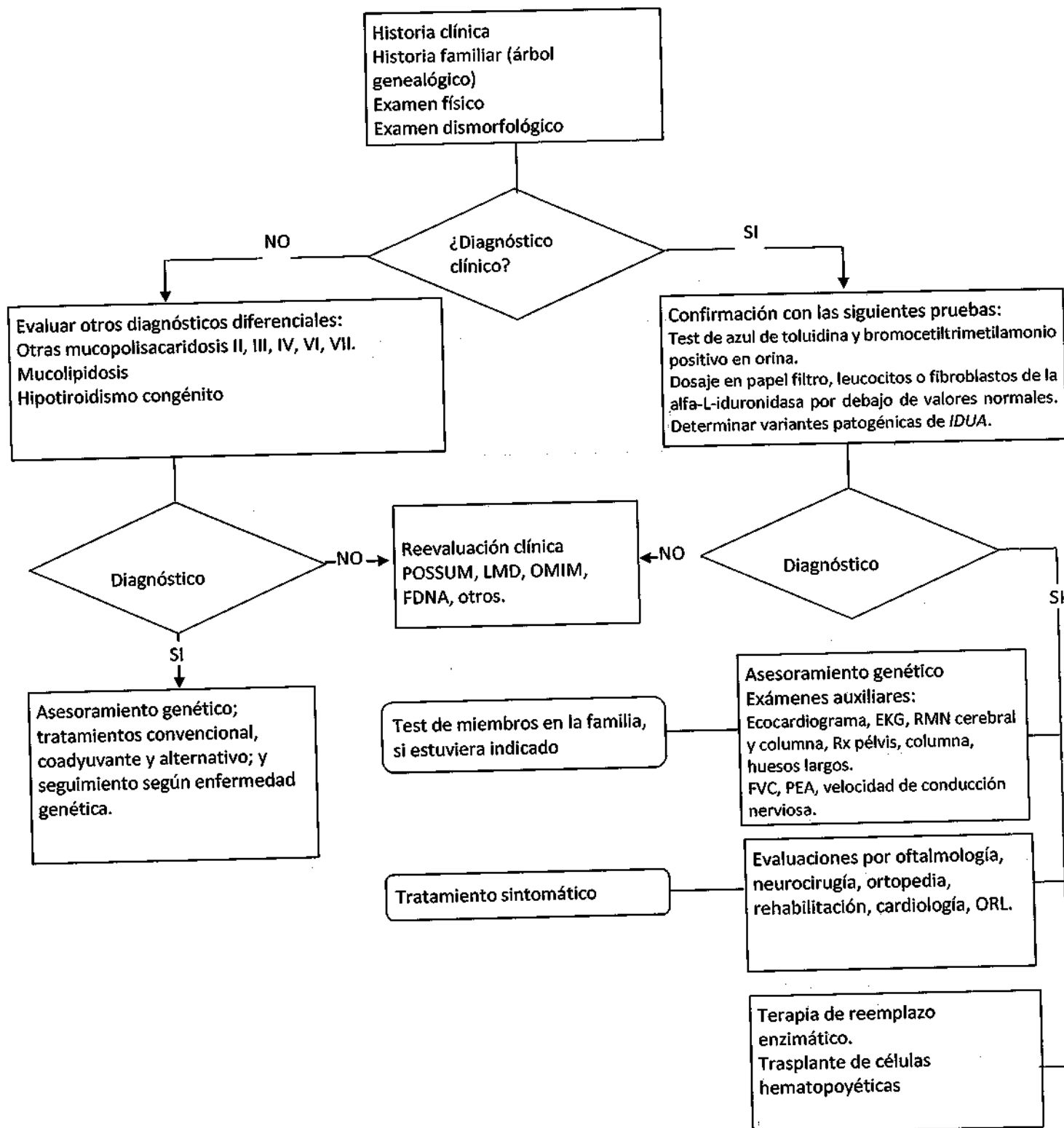
EART= Efectos adversos relacionados con el tratamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.

VIII. ANEXOS.

ANEXO 1. Algoritmo diagnóstico y manejo de la Mucopolisacaridosis I



Fuente: Elaboración propia. FVC= capacidad vital forzada, EKG= electrocardiograma, RMN= resonancia magnética nuclear, PEA= Potenciales evocados auditivos, ORL= Otorrinolaringología.

ANEXO 2: Seguimiento de los pacientes con MPS I

	Evaluaciones iniciales	Cada 6 meses	Cada 12 meses	Cada 2 años
General				
• Características demográficas	✓	✓		
• Historia clínica	✓	✓		
• Examen físico	✓	✓		
• Apariencia general	✓	✓		
Evaluaciones clínicas				
• Neurológico/SNC				✓
• TAC/ RMN encefalo	✓			✓
• RMN columna vertebral	✓			✓
• Velocidad de conducción nerviosa	✓		✓	
• Test de coeficiente intelectual	✓			
• Auditivo	✓		✓	
• Audiometría	✓		✓	
• Potenciales evocados auditivos	✓		✓	
• Oftalmología	✓		✓	
• Agudeza visual	✓		✓	
• Examen de retina	✓		✓	
• Examen de córnea	✓		✓	
• Respiratorio	✓	✓	✓	
• Capacidad vital forzada	✓	✓	✓	
• Volumen espiratorio forzado	✓	✓	✓	
• Estudio del sueño	✓			
• Cardíaco	✓			✓
• Ecocardiograma	✓			✓
• Electrocardiograma	✓			✓
• Musculoesquelético				
• Radiografía: cráneo columna miembros	✓			✓
• Gastrointestinal	✓			✓
• Volumen esplénico	✓			✓
• Volumen hepático	✓			✓
• Medicina física y rehabilitación				
Signos vitales y exámenes auxiliares				
• Talla y peso	✓	✓		
• Perímetro cefálico	✓	✓		
• Presión arterial	✓	✓		
• Actividad enzimática IDUA	✓	✓		
• Glicosaminoglicanos en orina	✓	✓		
• Examen de orina completo	✓	✓		
Medición de función			✓	
• Cuestionarios de calidad de vida	✓			

Fuente: Traducido y modificado de Pastores et al. 2007

Anexo 3. Consentimiento informado

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ DNI: _____ Teléfono: _____

Yo, _____

identificado con DNI N° _____ en mi condición de (*) _____

con domicilio en _____

Declaro bajo juramento, conocer:

Que, con la finalidad de mejorar y/o recuperar la salud del paciente y teniendo conocimiento del alto costo del tratamiento con **LARONIDASA**, que será financiado por el Fondo Intangible Solidario de Salud, asumo el deber de cumplir estrictamente todas las indicaciones dadas por el equipo de profesionales responsable, así como el deber de exigir la administración del tratamiento propuesto de acuerdo con prescripción médica.

Además, los médicos tratantes, mediante una junta médica, podrían decidir su suspensión si durante el tratamiento por un año con TRE presentara:

- A. Deterioro de los parámetros clínicos primarios (test de caminata, GAGs en orina, función pulmonar).
- B. Desarrollo de complicaciones graves cuya mejoría sea improbable con la terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios).
- C. Progresión a enfermedad terminal.
- D. Incumplimiento del paciente para acudir a la terapia de reemplazo enzimático o al seguimiento clínico multidisciplinario.
- E. Embarazo y lactancia.

Reafirmo lo expresado, en señal de lo cual firmo el presente documento en la ciudad de _____, a los _____ días de _____ del año 20____.

Firma del padre y/o apoderado

Huella digital

Firma y sello del médico tratante

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Dra. Milana Trubnykevz
Médico Genetista
022447 - R.N.E. 034313

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Suarez-Guerrero JL, Gómez Higuera PJI, Arias Flórez JS, Contreras-García GA. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2016 Aug [cited 2020 Jun 24];87(4):295–304. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062016000400012&lng=en&nrm=iso&tlng=en
2. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020 Feb;9(1):1–9.
3. Scott HS, Anson DS, Orsborn AM, Nelson PV, Clements PR, Morris CP, et al. Human alpha-L-iduronidase: cDNA isolation and expression. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1991 Nov 1 [cited 2020 Jul 23];88(21):9695–9. Available from: <https://www.pnas.org/content/88/21/9695>
4. Moore D, Connock MJ, Wraith E, Lavery C. The prevalence of and survival in Mucopolysaccharidosis I: Hurler, Hurler-Scheie and Scheie syndromes in the UK. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2008 Sep 16 [cited 2016 Jun 13];3:24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553763/>
5. Paganini C, Costantini R, Superti-Furga A, Rossi A. Bone and connective tissue disorders caused by defects in glycosaminoglycan biosynthesis: a panoramic view. *FEBS J*. 2019;286(15):3008–32.
6. Clements PR, Brooks DA, McCourt P a. G, Hopwood JJ. Immunopurification and characterization of human α -L-iduronidase with the use of monoclonal antibodies. *Biochem J* [Internet]. 1989 Apr 1 [cited 2020 Jul 23];259(1):199–208. Available from: </biochemj/article/259/1/199/24411/immunopurification-and-characterization-of-human-l>
7. Scott HS, Ashton LJ, Eyre HJ, Baker E, Brooks DA, Callen DF, et al. Chromosomal localization of the human alpha-L-iduronidase gene (IDUA) to 4p16.3. *Am J Hum Genet*. 1990 Nov;47(5):802–7.
8. Neufeld E, Muenzer J. 136: The Mucopolysaccharidoses. In: *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease* [Internet]. On line. McGraw-Hill; 2019. Available from: DOI: 10.1036/ommbid.165
9. Biffi A. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther* [Internet]. 2017 May 3 [cited 2019 Jul 16];25(5):1155–62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5417839/>
10. Chen HH, Sawamoto K, Mason RW, Kobayashi H, Yamaguchi S, Suzuki Y, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet*. 2019 Nov;64(11):1153–71.
11. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, Hawilou AM, Guelbert N, Garzón LNC, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Jul 15];37(2):315–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4094607/>
12. Mardis ER. Next-Generation Sequencing Platforms. *Annu Rev Anal Chem* [Internet]. 2013 Jun 12 [cited 2017 Oct 11];6(1):287–303. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-anchem-062012-092628>
13. Scott HS, Guo X-H, Hopwood JJ, Morris CP. Structure and sequence of the human α -L-iduronidase gene. *Genomics* [Internet]. 1992 Aug 1 [cited 2020 Jul 29];13(4):1311–3. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/088875439290053U>
14. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo. Atlas de dismorfología pediátrica. 1º Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.

15. Abarca Barriga H, Trubnykova M, Chávez Pastor M, La Serna J, Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Médica Peruana* [Internet]. 2018 Jan [cited 2018 Dec 12];35(1):43–50. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000100007
16. Terlato NJ, Cox GF. Can mucopolysaccharidosis type I disease severity be predicted based on a patient's genotype? A comprehensive review of the literature. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2003 Aug;5(4):286–94.
17. Campos D, Monaga M. Mucopolysaccharidosis type I: current knowledge on its pathophysiological mechanisms. *Metab Brain Dis*. 2012 Jun;27(2):121–9.
18. Wang D, Shukla C, Liu X, Schoeb TR, Clarke LA, Bedwell DM, et al. Characterization of an MPS I-H knock-in mouse that carries a nonsense mutation analogous to the human IDUA-W402X mutation. *Mol Genet Metab*. 2010 Jan;99(1):62–71.
19. Liu Y, Xu L, Hennig AK, Kovacs A, Fu A, Chung S, et al. Liver-directed neonatal gene therapy prevents cardiac, bone, ear, and eye disease in mucopolysaccharidosis I mice. *Mol Ther J Am Soc Gene Ther*. 2005 Jan;11(1):35–47.
20. Boor R, Miebach E, Brühl K, Beck M. Abnormal somatosensory evoked potentials indicate compressive cervical myelopathy in mucopolysaccharidoses. *Neuropediatrics*. 2000 Jun;31(3):122–7.
21. Yuen A, Dowling G, Johnstone B, Komberg A, Coombs C. Carpal tunnel syndrome in children with mucopolysaccharidoses. *J Child Neurol*. 2007 Mar;22(3):260–3.
22. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol*. 2008 May;38(5):543–50.
23. Hoffmann B, Mayatepek E. Neurological manifestations in lysosomal storage disorders - from pathology to first therapeutic possibilities. *Neuropediatrics*. 2005 Oct;36(5):285–9.
24. McGlynn R, Dobrenis K, Walkley SU. Differential subcellular localization of cholesterol, gangliosides, and glycosaminoglycans in murine models of mucopolysaccharide storage disorders. *J Comp Neurol*. 2004 Dec 20;480(4):415–26.
25. Walkley SU. Secondary accumulation of gangliosides in lysosomal storage disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2004 Aug;15(4):433–44.
26. Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, Ryazantsev S, Li HH, Neufeld EF. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):1902–7.
27. Pereira VG, Martins AM, Micheletti C, D'Almeida V. Mutational and oxidative stress analysis in patients with mucopolysaccharidosis type I undergoing enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2008 Jan;387(1–2):75–9.
28. Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature*. 2007 Apr 26;446(7139):1030–7.
29. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2008 Jan [cited 2020 Aug 3];10. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/mucopolysaccharidoses-a-success-of-molecular-medicine/073C1758CF51177EA9E857F701E62B03>
30. Rb L, Da A, Jr T, E M, Ny T. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia [Internet]. Vol. 85, *Human genetics*. Hum Genet; 1990 [cited 2020 Aug 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2118475/>

31. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet.* 1999 Aug;105(1-2):151-6.
32. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA.* 1999 Jan 20;281(3):249-54.
33. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-40.
34. Chen X, Qiu W, Ye J, Han L, Gu X, Zhang H. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China. *J Hum Genet.* 2016 Apr;61(4):345-9.
35. Cho SY, Sohn YB, Jin D-K. An overview of Korean patients with mucopolysaccharidosis and collaboration through the Asia Pacific MPS Network. *Intractable Rare Dis Res.* 2014 Aug;3(3):79-86.
36. Labrijn-Marks I, Somers-Bolman GM, In 't Groen SLM, Hoogeveen-Westerveld M, Kroos MA, Ala-Mello S, et al. Segmental and total uniparental isodisomy (UPID) as a disease mechanism in autosomal recessive lysosomal disorders: evidence from SNP arrays. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019 Jun;27(6):919-27.
37. Sotomayor FV, Abarca-Barriga HH. Homozygous Deletion of the CFTR Gene Caused by Interstitial Maternal Isodisomy in a Peruvian Child with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Genet [Internet].* 2019 Feb 13 [cited 2019 Mar 14]; Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1678682>
38. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004 May;144(5 Suppl):S27-34.
39. D'Aco K, Underhill L, Rangachari L, Am P, Cox GF, Giugliani R, et al. Diagnosis and treatment trends in mucopolysaccharidosis I: findings from the MPS I Registry. *Eur J Pediatr [Internet].* 2012 Jun [cited 2020 Aug 5];171(6):911-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3357468/>
40. Clarke LA. Mucopolysaccharidosis Type I. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews® [Internet].* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1162/>
41. Mundada V, D'Souza N. Lumbar gibbus: early presentation of dysostosis multiplex. *Arch Dis Child.* 2009 Dec;94(12):930-1.
42. Viskochil D, Muenzer J, Guffon N, Garin C, Munoz-Rojas MV, Moy KA, et al. Carpal tunnel syndrome in mucopolysaccharidosis I: a registry-based cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59(12):1269-75.
43. Kiely BT, Kohler JL, Coletti HY, Poe MD, Escolar ML. Early disease progression of Hurler syndrome. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2017 Feb 14 [cited 2020 Aug 6];12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307824/>
44. Vijay S, Wraith JE. Clinical presentation and follow-up of patients with the attenuated phenotype of mucopolysaccharidosis type I. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2005 Jul;94(7):872-7.
45. Thomas JA, Beck M, Clarke JTR, Cox GF. Childhood onset of Scheie syndrome, the attenuated form of mucopolysaccharidosis I. *J Inher Metab Dis [Internet].* 2010 Aug [cited 2020 Aug 5];33(4):421-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2903709/>
46. Mimouni-Bloch A, Finezilber Y, Rothschild M, Raas-Rothschild A. Extensive Mongolian Spots and Lysosomal Storage Diseases. *J Pediatr.* 2016 Mar;170:333-e1.

47. Gupta D, Thappa DM. Mongolian spots: How important are they? *World J Clin Cases*. 2013 Nov 16;1(8):230-2.
48. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2019 Jul 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>
49. Johnson BA, Dajnoki A, Bodamer OA. Diagnosing lysosomal storage disorders: mucopolysaccharidosis type I. *Curr Protoc Hum Genet*. 2015 Jan 20;84:17.17.1-17.17.8.
50. Zanetti A, D'Avanzo F, Rigon L, Rampazzo A, Concolino D, Barone R, et al. Molecular diagnosis of patients affected by mucopolysaccharidosis: a multicenter study. *Eur J Pediatr*. 2019 May;178(5):739-53.
51. Cimaz R, Vijay S, Haase C, Coppa GV, Bruni S, Wraith E, et al. Attenuated type I mucopolysaccharidosis in the differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis: a series of 13 patients with Scheie syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006 Apr;24(2):196-202.
52. Hennekam RC, Krantz ID, Allanson JE. *Gorlin's Syndromes of the Head and Neck*. 5th ed. OUP; 2010. 1520 p.
53. Dittich M, Milde S, Dinkel E, Baumann W, Weitzel D. Sonographic biometry of liver and spleen size in childhood. *Pediatr Radiol* [Internet]. 1983 Jul 1 [cited 2020 Aug 5];13(4):206-11. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00973157>
54. Giugliani R, Hwu W-L, Tytki-Szymanska A, Whiteman DAH, Pano A. A multicenter, open-label study evaluating safety and clinical outcomes in children (1.4-7.5 years) with Hunter syndrome receiving idursulfase enzyme replacement therapy. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2014 Jun;16(6):435-41.
55. Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA, International Consensus Panel on Management and Treatment of Mucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):19-29.
56. Clarke LA, Wraith JE, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Long-term efficacy and safety of laronidase in the treatment of mucopolysaccharidosis I. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):229-40.
57. Clarke LA, Atherton AM, Burton BK, Day-Salvatore DL, Kaplan P, Leslie ND, et al. Mucopolysaccharidosis Type I Newborn Screening: Best Practices for Diagnosis and Management. *J Pediatr*. 2017;182:363-70.
58. Pastores GM, Arn P, Beck M, Clarke JTR, Guffon N, Kaplan P, et al. The MPS I registry: design, methodology, and early findings of a global disease registry for monitoring patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Mol Genet Metab*. 2007 May;91(1):37-47.
59. Kuiper G-A, Langereis EJ, Breyer S, Carbone M, Castelein RM, Eastwood DM, et al. Treatment of thoracolumbar kyphosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of an international consensus procedure. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 18;14(1):17.
60. Laronidase. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2002;16(4):316-8.
61. Dornelles AD, Artigalás O, da Silva AA, Ardila DLV, Alegria T, Pereira TV, et al. Efficacy and safety of intravenous laronidase for mucopolysaccharidosis type I: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 Aug 31 [cited 2020 Feb 26];12(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5578671/>

62. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 14;CD009354.
63. Kakkis ED, Matynia A, Jonas AJ, Neufeld EF. Overexpression of the human lysosomal enzyme alpha-L-iduronidase in Chinese hamster ovary cells. Protein Expr Purif. 1994 Jun;5(3):225-32.
64. CBER Approval Letter, Laronidase (Aldurazyme), Biomarin Pharmaceutical Inc [Internet]. [cited 2020 Aug 5]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2003/larobio043003L.htm
65. Anonymous. Aldurazyme [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Aug 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aldurazyme>
66. Aprobación laronidasa [Internet]. ANMAT; 2015. Available from: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Junio_2015/Dispo_5192-15.pdf
67. Aprobación de laronidasa INVIMA [Internet]. 2018. Available from: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15543037_2018003988.pdf
68. Beck M, Am P, Giugliani R, Muenzer J, Okuyama T, Taylor J, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genet Med [Internet]. 2014 Oct [cited 2020 Aug 5];16(10):759-65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189384/>
69. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
70. Jameson E, Jones S, Remington T. Enzyme replacement therapy with laronidase (Aldurazyme®) for treating mucopolysaccharidosis type I. Cochrane Database Syst Rev. 2019 18;6:CD009354.
71. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001 Jan 18;344(3):182-8.
72. Sifuentes M, Doroshow R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. Mol Genet Metab. 2007 Feb;90(2):171-80.
73. Kakavanos R, Turner CT, Hopwood JJ, Kakkis ED, Brooks DA. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. Lancet Lond Engl. 2003 May 10;361(9369):1608-13.
74. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). J Pediatr. 2004 May;144(5):581-8.
75. Wraith J. E., Vellodi A, Cleary M, Ramaswami U, Lavery C, Jessop E. Guidelines for the Investigation and Management of Mucopolysaccharidosis type I. Available from: <http://www.ufrgs.br/redempsbrasil/artigos/MPSI2.pdf>
76. Wraith EJ, Hopwood JJ, Fuller M, Meikle PJ, Brooks DA. Laronidase treatment of mucopolysaccharidosis I. BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. 2005;19(1):1-7.
77. Pastores GM. Laronidase (Aldurazyme): enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. Expert Opin Biol Ther. 2008 Jul;8(7):1003-9.
78. Parini R, Deodato F, Di Rocco M, Lanino E, Locatelli F, Messina C, et al. Open issues in Mucopolysaccharidosis type I-Hurler. Orphanet J Rare Dis. 2017 15;12(1):112.

79. Al-Sannaa NA, Bay L, Barbouth DS, Benhayoun Y, Goizet C, Guelbert N, et al. Early treatment with laronidase improves clinical outcomes in patients with attenuated MPS I: a retrospective case series analysis of nine sibships. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Oct 7;10:131.
80. Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, Valadares ER, et al. Guidelines for the Management of Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr* [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2020 Aug 5];155(4):S32–46. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(09\)00675-1/abstract](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(09)00675-1/abstract)
81. Horovitz DDG, Acosta AX, Giugliani R, Hlavatá A, Hlavatá K, Tchan MC, et al. Alternative laronidase dose regimen for patients with mucopolysaccharidosis I: a multinational, retrospective, chart review case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 29;11(1):51.
82. Kyosen SO, Toma L, Nader HB, Braga MC, Pereira VG, Canossa S, et al. CASE SERIES OF PATIENTS UNDER BIWEEKLY TREATMENT WITH LARONIDASE: A REPORT OF A SINGLE CENTER EXPERIENCE. *Rev Paul Pediatr Orgao Of Soc Pediatr Sao Paulo*. 2019;37(3):312–7.
83. Laraway S, Mercer J, Jameson E, Ashworth J, Hensman P, Jones SA. Outcomes of Long-Term Treatment with Laronidase in Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *J Pediatr*. 2016 Nov;178:219–226.e1.
84. Dualibi APFF, Martins AM, Moreira GA, de Azevedo MF, Fujita RR, Pignatari SSN. The impact of laronidase treatment in otolaryngological manifestations of patients with mucopolysaccharidosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Oct;82(5):522–8.
85. Harada H, Niiyama H, Katoh A, Ikeda H. Laronidase Replacement Therapy and Left Ventricular Function in Mucopolysaccharidosis I. *JIMD Rep* [Internet]. 2014 May 22 [cited 2020 Feb 26];16:39–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4221302/>
86. WHO | Are drugs for rare diseases “essential”? [Internet]. WHO. World Health Organization; [cited 2020 Jun 29]. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/06-034447/en/>
87. Prasad VK, Kurtzberg J. Cord blood and bone marrow transplantation in inherited metabolic diseases: scientific basis, current status and future directions. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(3):356–72.
88. Aldenhoven M, Jones SA, Bonney D, Borrill RE, Coussons M, Mercer J, et al. Hematopoietic cell transplantation for mucopolysaccharidosis patients is safe and effective: results after implementation of international guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015 Jun;21(6):1106–9.
89. Eisengart JB, Rudser KD, Xue Y, Orchard P, Miller W, Lund T, et al. Long-term outcomes of systemic therapies for Hurler syndrome: an international multi-center comparison. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet* [Internet]. 2018 Nov [cited 2020 Aug 6];20(11):1423–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129229/>
90. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003 Oct 1;92(7):882–6.
91. Wraith JE. The first 5 years of clinical experience with laronidase enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I. *Expert Opin Pharmacother*. 2005 Mar;6(3):489–506.
92. Braunlin E, Steinberger J, DeFor T, Orchard P, Kelly AS. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors after Hematopoietic Cell Transplantation in Severe Mucopolysaccharidosis Type I (Hurler Syndrome). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1289–93.
93. Ghosh A, Mercer J, Mackinnon S, Yue WW, Church H, Beesley CE, et al. IDUA mutational profile and genotype-phenotype relationships in UK patients with Mucopolysaccharidosis Type I. *Hum Mutat*. 2017;38(11):1555–68.

Zimbra:

mtrubnykova@insn.gob.pe

Fwd: Aprobación de guía de mucopolisacaridosis I

De : Hugo Hernan Abarca Barriga <habarca@insn.gob.pe> mié., 19 de ago. de 2020 21:10
Asunto : Fwd: Aprobación de guía de mucopolisacaridosis I 2 ficheros adjuntos
Para : Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>

Doctora Trubnykova buenas noches:
Líneas abajo se encuentra descrita la aprobación por la Unidad de gestión de Calidad la guía de mucopolisacaridosis.
Saludos
Hugo

De: "Alfonso Javier Chang Jara, BRENDA - OFICINA DE GESTION DE LA CALIDAD" <achang@insn.gob.pe>
Para: "Hugo Hernan Abarca Barriga" <habarca@insn.gob.pe>
CC: "Carlos Luis Urbano Durand" <curbanod@insn.gob.pe>, "Javier Cardenas Arevalo" <jcardenasa@insn.gob.pe>, "Ericka Peña Villareyes" <epena@insn.gob.pe>
Enviados: Sábado, 15 de Agosto 2020 12:09:58
Asunto: Re: Aprobación de guía de mucopolisacaridosis I

Buenas tardes Dr. Abarca:

En relación a la Guía Técnica de Mucopolisacaridosis I, ya contarían con el V°B° en relación a su estructura; posteriormente, el documento en mención ya estaría listo para su aprobación, mediante trámite regular.

Como se mencionó en los correos previos, las versiones impresas de las guías deberán estar visadas en cada hoja por la Jefatura de su Servicio; así mismo, la Jefatura de Departamento y la Dirección de Línea correspondiente, deberán dejar constancia por escrito sobre su opinión favorable en el memorando correspondiente; y en el caso de las Guías Técnicas de MPS, también del Comité Farmacoterapéutico, para agilizar el proceso de aprobación con resolución directoral.

Atentamente,



Alfonso J. Chang Jara
Médico Auditor
Of. Gestión de la Calidad
Instituto Nacional de Salud del Niño

De: "Hugo Hernan Abarca Barriga" <habarca@insn.gob.pe>
Para: "achang" <achang@insn.gob.pe>
Enviados: Jueves, 6 de Agosto 2020 11:03:54
Asunto: Aprobación de guía de mucopolisacaridosis I

Buen día Doctor Chang:

Esperando que Usted y los suyos se encuentre bien de salud; el motivo del presente es para solicitar su aprobación de la guía técnica de mucopolisacaridosis I (donde se incluye a los síndrome Hurler, Hurler-Scheie y Scheie).

Sin otro en particular, quedo de Usted.

Atentamente,

Hugo H. Abarca-Barriga

Médico-Genetista

Servicio de Genética; Instituto Nacional de Salud del Niño

Av. Brasil N° 600

Lima-Perú

Teléfono: +51-1-3300066, Anexo 2370, 2372

Móvil: +51 979 301 172

 **(corregido) Guía MPS I.docx**
664 KB

Zimbra:**mtrubnykova@insn.gob**

Medicamentos APROBADOS por el CFT

De : Omar Galdos Zegarra <ogaldos@insn.gob.pe>

lun., 10 de ago. de 2020 13:

Asunto : Medicamentos APROBADOS por el CFT**Para :** Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>Dra. Milana Trubnycova
Servicio de Genética

Buenas Tardes

Le envío la relación de medicamentos fuera de PNUME que solicitaron este año para su uso en la Institución y que luego de la evaluación por el Comité Fármaco Terapéutico fueron aprobados:

1- GALSULFASA	5 MG/ 5 ML FCO.
2- NITISINONA	10 MG TABLETA
3- LARONIDASA	2,9 MG/ 5 ML FCO.
4- HIDROXICOBALAMINA	1 MG/1 ML AMPOLLA
5- IDURSULFASA	6 MG /3 ML FCO.
6- AGALSIDASA BETA	35 MG FCO. EN POLVO

Atentamente

Dr. Omar Galdos Zegarra
Presidente del Comité Fármaco Terapéutico

44

GUÍA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS II

**SERVICIO DE GENÉTICA & EIM
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**

2020

Autor:

Mg. Hugo Hernán Abarca Barriga
Médico-Genetista
CMP 39827- RNE 20063

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Dra. Milana Trubnykova
Médico Genetista
C.M.P. 032447 - R.N.E. 034313

**GUÍA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON
MUCOPOLISACARIDOSIS II EN EL SERVICIO DE GENÉTICA & EIM DEL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO**

ÍNDICE	
I. FINALIDAD	1
II. OBJETIVOS	2
III. AMBITO DE APLICACIÓN	2
IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	2
V. CONSIDERACIONES GENERALES	3
5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	3
5.2. ETIOLOGÍA	4
5.3. FISIOPATOLOGÍA	4
5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	5
5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	5
5.5.1. Medio Ambiente	5
5.5.2. Estilos de vida	5
5.5.3. Factores hereditarios	5
VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
6.1. CUADRO CLÍNICO	6
6.1.1. Signos y síntomas	6
6.1.2. Interacción cronológica	6
6.2. DIAGNÓSTICO	6
6.2.1. Criterios de diagnóstico	6
6.2.2. Diagnóstico diferencial	7
6.3. EXÁMENES AUXILARES	7
6.3.1. De Patología clínica	7
6.3.2. De Imágenes	7
6.3.3. De Exámenes especializados complementarios	7
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	8
6.4.1. Medidas generales y preventivas	8
6.4.2. Terapéutica	8
6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	14
6.4.4. Signos de alarma	14
6.4.5. Criterios de alta	14
6.4.6. Pronóstico	14
6.5. COMPLICACIONES	15
6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	15
6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA	15
VII. RECOMENDACIONES	15
TERMINOS Y DEFINICIONES	16
CONFLICTO DE INTERÉSES	16
VIII. ANEXOS	17
IX. BIBLIOGRAFÍA	21

INTRODUCCION

Existen enfermedades donde la influencia genética es muy fuerte y que sus efectos uni o multisistémicos en muchos casos son irreversibles, o incluso pueden ser regresivos.

Sin embargo, hay un grupo de enfermedades genéticas, que se denominan errores innatos del metabolismo y que en estas últimas décadas han ido apareciendo tratamientos que cambian o modifican la historia natural. Es así, que dentro de este gran grupo (más de 500 condiciones) se tiene a las enfermedades de depósito lisosomal, en las cuales se observa un acúmulo progresivo y sostenido de macromoléculas provocado por una disminución en la actividad enzimática, generando y en dependencia de ésta, una variabilidad clínica. En este sentido, los esfuerzos de investigación biomédica han ido planteando opciones como la de reemplazar la enzima deficiente o el uso de la terapia celular, llámese el trasplante de células hematopoyéticas. Observando, en muchos casos, un detenimiento de la enfermedad, mejora en la sobrevida y calidad de vida. No obstante, para poder cumplir estos objetivos, es necesario realizar un diagnóstico precoz aunado a un tratamiento oportuno haciendo que la efectividad del manejo aumente notablemente; además que un diagnóstico precoz permitirá entregar a los padres los riesgos de recurrencia familiar y el pronóstico exacto.

Es de suma importancia, recalcar que la forma de manejo está reportada en muchas publicaciones, y que el tratamiento en este grupo de enfermedades ha sido aprobado por organismos regulatorios como FDA (*Food and Dugs Administration*) y EMA (*European Medicine Agency*) hace más de 10 años, donde el uso está consensuado en muchos países del mundo, incluso en los de la región como Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México.

La mucopolisacaridosis II (MPS II) o síndrome Hunter (MIM 309900), es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, que se produce por la acumulación de glicosilaminoglicanos (GAGs).

La enfermedad tiene un impacto significativo en la calidad de vida, teniendo, con el tiempo, una inhabilidad para caminar, llegando a la utilización de silla de ruedas. La acumulación de los GAGs en el sistema nervioso central produce un declive neurológico, el cual se exacerba frecuentemente por la aparición de hidrocefalia con o sin incremento de la presión intracerebral. La muerte ocurre en la segunda década, provocado frecuentemente por falla respiratoria o falla cardíaca. El diagnóstico se realiza a través de la medición enzimática de la L-iduronato-2-sulfatasa en leucocitos o fibroblastos y el análisis molecular del gen IDS.

En mención a lo anterior, es importante tener una actualización de esta guía (RD 573-INSN-DG-2012), para poder tener una mejor atención a los pacientes con mucopolisacaridosis II o síndrome Hunter.

I. FINALIDAD

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en el manejo guiado de los profesionales en la mucopolisacaridosis II con la finalidad de brindar el diagnóstico preciso y poder realizar un asesoramiento genético oportuno (riesgo de recurrencia, pronóstico y opciones terapéuticas).

II. OBJETIVOS

1. Aumentar la tasa de diagnóstico molecular de mucopolisacaridosis II en el Servicio de Genética.
2. Disminuir el número de personas afectadas, mediante el conocimiento de las familias sobre los riesgos de recurrencia.
3. Ofrecer terapéuticas específicas, en correlación según los hallazgos moleculares y el estadio clínico del paciente.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Personal médico del Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Atención de pacientes con mucopolisacaridosis II

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

- a. **Mucopolisacaridosis.** Es un grupo heterogéneo de enfermedades de compromiso multiorgánico y severo, que son ocasionados por defectos genéticos que llevan a una deficiencia enzimática y esta un acúmulo de glicosaminoglicanos.^{1,2}
- b. **Mucopolisacaridosis II (MIM 309900).** Conocido también como síndrome Hunter provocado por variantes en el gen *IDS*.^{3,4}
- c. **Glicosaminoglicanos.** Familia heterogénea de polisacáridos lineales que constituyen el resto de carbohidrato que se une covalentemente a un núcleo proteico para formar los proteoglicanos. Estas se encuentran ubicados en la membrana celular y la matriz extracelular.⁵
- d. **Gen *IDS* (MIM #300823).** Codifica a la iduronato 2-sulfatasa^{6,7}. Esta ubicado en el cromosoma Xq28.⁸
- e. **Iduronato 2-sulfatasa (EC 3.1.6.13).** Enzima que está envuelta en la degradación de los glicosaminoglicanos: heparán y dermatán sulfato.^{8,9}
- f. **Trasplante de células hematopoyéticas.** O HSCT (del inglés *hematopoietic stem cell transplantation*) se basa en la capacidad que tienen las células trasplantadas y/o en su progenie celular (o clona) en contribuir a las poblaciones de macrófagos de los tejidos afectados y así convertirse en fuentes permanentes locales de enzimas lisosomales funcionales.¹⁰
- g. **Terapias de reemplazo enzimático.** Existen muchas patologías de origen genético que entregando la proteína defectuosa cambiará la historia natural de la enfermedad. Dentro de este

grupo de entidades se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal¹¹.

- h. **Determinación de la actividad enzimática.** Se realiza mediante el análisis de la actividad enzimática de leucocitos o fibroblastos.¹²
- i. **Secuenciamiento.** El secuenciamiento de los dideoxinucleótidos de última generación automatizada del ADN es una interacción eficaz elegante entre la química, la ingeniería, programas informáticos y la biología molecular; el cual está basado en el descubrimiento del secuenciamiento Sanger, con la finalidad de poder encontrar variantes patogénicas en zonas que ésta última técnica no detecta¹³.

5.2. ETIOLOGÍA

Se producen cuando un individuo presenta variantes patogénicas del gen *IDS* que codifica la enzima lisosomal L-iduronato-2- sulfatasa que se encuentra en el locus Xq28. Este gen contiene nueve exones y tiene una longitud de 44kb y codifica un polipéptido de 550 aminoácidos.¹⁴ Las variantes patogénicas descritas a la fecha son de 658 y la mitad son sin sentido y con cambio de sentido, y el resto son deleciones pequeñas, variantes de empalme, deleciones grandes, rearrreglos complejos, pequeños *indels* e inserciones grandes.¹⁴ Los rearrreglos cromosómicos son recombinaciones del gen *IDS* con su pseudogen *IDSP1*.¹⁴

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La enzima IDS (EC: 3.1.6.13) cataliza la hidrólisis del enlace éster sulfato C2 de los residuos del ácido 2-O-sulfo- α -L-idurónico de los glicosaminoglicanos dermatán y heparán sulfato.¹⁵

La deficiencia de la enzima provoca un mal procesamiento de los glicosaminoglicanos (GAGs) o también llamados mucopolisacáridos, como el heparán sulfato y el dermatán sulfato.¹⁶

La acumulación de los GAGs se produce en los lisosomas, afectando el funcionamiento de celular.¹⁶ Los GAGs son compuestos que se distribuyen en muchos tejidos (ej. hueso, cartilago, SNC, etc) cumpliendo diferentes funciones, por lo que la afectación es multisistémica y dependerá principalmente de la actividad enzimática.¹⁷ La alteración del catabolismo de otras moléculas, activan vías metabólicas alternas que dañan y provocan la muerte de la célula¹⁸.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La incidencia es muy variable según la población pero se estima entre 0,58-2,9/100 000 en recién nacidos varones.¹⁹⁻²¹ En Perú no se conoce la incidencia de la MPS II, sin embargo, podríamos estimar que nacen al año entre cuatro a siete niños, por lo tanto, tendríamos un acumulado entre 80 y 140 pacientes.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

Exposición a "mutágenos" que provoquen variantes *de novo* en las células gonadales. El 10% de los pacientes presentan el síndrome Hunter por variantes *de novo*.^{22,23}

5.5.2. Estilos de vida

El riesgo de aparición de variantes en el número de copias *de novo* está relacionado a madres mayores de 35 años²⁴. Sin embargo, es importante precisar que la edad paterna mayor a 29,7 años, es un factor de riesgo para la aparición de variantes *de novo* (sean SNV, MNV o CNV) asociados a trastornos del neurodesarrollo, incluida la DI.²⁵

5.5.3. Factores hereditarios

Al ser una condición recesiva ligada al cromosoma X, en el 90% de los casos las madres son portadoras, por lo que existen antecedentes familiares por línea materna.²²

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

Existe una variabilidad clínica muy importante²⁶, la mayoría de los afectados son varones y es muy rara la presentación en mujeres.²⁷

Los signos/síntomas son macrocefalia, facies tosca, macroglosia, dentición anormal, hipertriosis, hepatoesplenomegalia, hernia inguinal y umbilical, talla baja, disminución de los rangos articulares, hipertriosis, hiperactividad, falla cardíaca y respiratoria.^{3,28,14} En dos tercios de los casos existe un compromiso neurológico. También se puede observar infecciones respiratorias altas, trastornos del sueño y apnea obstructiva.^{14,29}

6.1.2. Interacción cronológica

La mayoría de los pacientes con mucopolisacaridosis tipo II no presentan al nacimiento las características clínicas mencionadas en el ítem 6.1.1, las cuales irán apareciendo a lo largo del tiempo. Dentro de las manifestaciones que se observan precozmente son las hernias inguinales y/o umbilicales, y el compromiso de oídos, nariz y de garganta.³⁰ La edad de inicio de las manifestaciones se pueden visualizar en el Anexo 1.³⁰

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

- Antecedentes familiares, evaluar familiares por línea materna con antecedentes de MPS II (Realizar árbol genealógico tres o más generaciones) (ver anexo 3).

- La edad de aparición de la MPS II ocurre entre 1-4,5 años de edad. Las formas severas aparecerán los síntomas precozmente.¹⁴
- Determinación cualitativa de GAGs con el test de azul de toluidina y de bromocetiltrimetilamonio positivo en orina.³¹
- Determinación cuantitativa de GAGs urinario en 24 h.³
- Determinación en leucocitos o fibroblastos de la enzima L-iduronato sulfatasa por debajo del rango normal.¹²
- Secuenciamiento y determinación de deleciones/duplicaciones del gen IDS.^{12,32}

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Mucopolisacaridosis I (síndrome Hurler), III, VI, VII.^{3,31}
Mucopolisacaridosis II, III alfa/beta, gamma.^{3,31}
Deficiencia de sulfatasa múltiple.³

6.3. EXÁMENES AUXILARES

Los exámenes auxiliares de apoyo al diagnóstico y de seguimiento se pueden observar en el anexo 3.

6.3.1. De Patología clínica

- TSH, T4-L.

6.3.2. De Imágenes

- Estudios radiográficos de la columna cervical en flexión-extensión, columna lumbar, pelvis y caderas, las cuales mostrarán retardo de la maduración ósea, costillas moderadamente anchas, cuerpos vertebrales con concavidad en la región dorsal. En niños pequeños se observa silla turca en forma de "J", suturas prominentes, vértebras biconvexas, iliacos de forma irregular, techo acetabular irregular, coxa valga.¹²
- Resonancia magnética nuclear del cerebro y de la articulación cráneo-cervical.¹²

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios¹²

- Estudios de la vía aérea superior, y si estuviera indicado estudio del sueño.
- Pruebas funcionales pulmonares
- Prueba de la caminata durante seis minutos.
- Electrocardiograma y ecocardiograma.
- Estudios de velocidad de conducción nerviosa para excluir síndrome del túnel carpiano.
- Audiometría o potenciales evocados auditivos según la colaboración del paciente.
- Fotografía.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Para realizar el diagnóstico precoz de algunas complicaciones es necesario que tengan una frecuencia de evaluaciones y exámenes auxiliares (anexo 2).

Exámenes auxiliares: Pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, TSH, T4-I, RMN cerebral y cervical, audiometría o potenciales evocados auditivos, estudio del sueño, velocidad de conducción nerviosa.

Interconsultas (ver anexo 2):

- Evaluación por fisioterapia y ortopedia para medir el rango articulación de la movilidad de hombros, codos, cadera y rodilla.
- Evaluación oftalmológica con electrofisiología ocular y una estimación de la presión intraocular.
- Evaluación cardiológica.
- Evaluación neumológica.

6.4.2. Terapéutica

a. Tratamiento convencional: Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático de la MPS II ha sido aprobado a través de ensayos clínicos con el nombre de **idursulfasa**.³³⁻³⁸

La idursulfasa está producido por tecnología de ADN recombinante en células de línea humana, siendo purificado de los lisosomas la enzima L-iduronato-2-sulfatasa.³⁹ Los residuos de la manosa-6-fosfato en la cadena del oligosacárido permite la unión específica de la enzima al receptor M6P en la superficie celular, llevando a la internalización hacia los lisosomas, y subsecuentemente el catabolismo de los GAGs acumulados.³⁵

Ensayo I/II. Se estudio 22 pacientes con MPS II, los cuales fueron enrolados, en un estudio aleatorio, doble ciego, con controles y placebo, recibiendo dosis escalonadas, seguidos a través de 24 semanas, y con la posibilidad de que los pacientes entren a un estudio abierto posterior. Se midió la eficacia primaria, que fue demostrado por una medición de una línea base de la excreción de los GAGs. Los resultados de éste ensayo demostraron una disminución de los GAGs dentro de las primeras dos semanas de uso del medicamento y permanecieron bajos durante 48 semanas ($p < 0,0001$). El volumen del hígado y del bazo disminuyeron durante las primeras 24 semanas ($p < 0,01$) y 48 semanas ($p < 0,001$). El test de caminata por seis minutos se incremento en promedio en 48 metros después de las 48 semanas ($p = 0,013$). Seis pacientes en los que se utilizó altas dosis desarrollaron anticuerpos IgG que no influyeron en la actividad de la **idursulfase**.^{40,41}

Ensayo II/III. Fue multinacional, realizado en nueve centros hospitalarios, el cual fue aleatorio, doble ciego, con controles quienes recibieron placebo. El primer objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la dosis de 0,5 mg/kg de idursulfase semanal

comparado con el placebo. Adicionalmente el estudio evaluó la dosis de 0,5 mg/kg cada dos semanas comparado con placebo. Noventa y seis (96) pacientes fueron randomizados en uno de los tres grupos, recibiendo cada uno de ellos 52 infusiones de cualquiera de los siguientes: idursulfase semanal, idursulfase bisemanal con placebo, o placebo. La eficacia final del medicamento fue medida en dos aspectos clínicos: i) capacidad vital forzada y ii) test de caminata por seis minutos.

Resultados de eficacia. Los pacientes que recibieron semanalmente la dosis de 0,5 mg/kg de idursulfase mostraron una diferencia estadística significativa en relación al placebo ($p=0,0049$). Los pacientes que recibieron bisemanalmente también mostraron una diferencia significativa ($p=0,0416$) comparado con el placebo.

Resultados de seguridad. El tratamiento con idursulfase fue generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más comunes fueron asociados a las manifestaciones clínicas de la MPS II. De los eventos adversos considerados posiblemente con la idursulfase, las reacciones relacionadas a la infusión fueron las más comunes y fueron generalmente moderadas. Dos pacientes fallecieron durante el estudio, ambos de los cuales fueron considerados no relacionados al tratamiento. Los anticuerpos IgG e IgM fueron observados en los pacientes tratados con idursulfase en algún momento durante el estudio. No fueron observados anticuerpos IgE. Ningún paciente se retiró por la aparición de efectos adversos. Todos los pacientes que participaron en el estudio TKT024, excepto los dos pacientes que fallecieron, continuaron con el estudio de extensión abierto (TKT024EX).⁴²

Criterios de Inclusión

Dado que la mayoría de los pacientes con MPS II desarrollan la enfermedad grave por lo menos en la segunda década, es muy lógico pensar que el inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en una edad temprana en todos los pacientes debería ser muy favorable.

Sin embargo, la cuestión de si debe o no tratar a los pacientes con deterioro cognitivo significativo es difícil. Por un lado, la TRE es probable que confieren un beneficio significativo a nivel visceral. Por otra parte, hay poca evidencia de que la administración por vía intravenosa de la enzima atraviesa la barrera hematoencefálica; por lo tanto es probable que tenga poco o ningún impacto sobre el deterioro cognitivo, una vez que se fija en el SNC.

Sin embargo, en niños pequeños puede ser muy difícil predecir el deterioro cognitivo posterior.

Por ello, podríamos considerar los siguientes criterios de inclusión.⁴³⁻⁴⁶

1. Varones entre 6-18 años.
2. Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico de mucopolisacaridosis II, evidenciado a través de la determinación de la actividad enzimática de iduronato sulfatasa, el cual deberá estar disminuido, además del hallazgo de una variante patogénica en el gen *IDS*, acompañado de cuadro clínico como

- facies tosca, macrocefalia, contracturas articulares, manchas mongólicas de ubicación inusual, entre otras.
3. Todos los pacientes menores de cinco años.
 4. Si son mayores de cinco años, se deberá considerar a todos los pacientes sin compromiso neurológico.
 5. Si son mayores de cinco años y los pacientes tienen una variante en el IDS y/o historia familiar de afectados con fenotipo grave se considerará la TRE en función de cada caso individual. La TRE en este grupo podría considerarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad, antes de la aparición de un compromiso neurológico significativo. Se debe tener una discusión clara con la familia en relación con la falta de eficacia del TRE en el SNC y que la TRE se suspenderá cuando se detecte una enfermedad significativa del SNC.
 6. El tratamiento deberá ser utilizado lo más oportuno posible.

Criterios de exclusión. ⁴³⁻⁴⁶

- a. Pacientes gestantes y mujeres en periodo de lactancia.
- b. Pacientes con una enfermedad muy severa, en quienes se considera que la TRE no tendrá beneficio.
- c. La presencia de otra condición médica en quienes el pronóstico es muy reservado.

Dosis, vía de administración, frecuencia de administración de la TRE

Cada vial es de único uso, el cual contiene 3 ml de la droga (6 mg de idursulfase). La concentración de cada vial es de 2 mg/ml.

Los pacientes reciben **semanalmente** una infusión de 0,5 mg de idursulfase / kg de peso. El volumen total será infundido en más de tres horas.

Variables de eficacia

La terapia de reemplazo enzimático es la única terapia, hasta la fecha, disponible para la MPS II. La idursulfasa, es un medicamento seguro y eficaz para la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en MPS II, aprobado por FDA (U.S. Food and drug administration)⁴⁷ y EMA (European Medicines Agency)⁴⁸ que actúa en la disminución de los glicosaminoglicanos mejorando las características clínicas de la enfermedad como el aumento del rango articular, aumento en la distancia recorrida en la prueba de la caminata, mejoramiento de la función pulmonar y la disminución del tamaño del hígado y del bazo. Sin embargo, este medicamento no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto no modifica la neuroregresión^{12,37,41,49,50}.

Los resultados esperados son^{42,51,50,52}:

- a. Mejora la sobrevivencia a largo plazo.
- b. Estabilización o mejora de la prueba de caminata en 6 minutos.
- c. Estabilización o mejora de la función pulmonar (FVC).
- d. Disminución o ausencia de hospitalizaciones por problemas respiratorios.
- e. Disminución de los niveles de glicosaminoglicanos.

- f. Disminución de los volúmenes del hígado y bazo.
- g. Cambios en la masa ventricular izquierda.

Criterios de eliminación

- a. Desarrollo de complicaciones que no serán beneficiadas con el uso de TRE. Esto incluye reacciones severas que no pueden ser controladas con la medicación de rutina.
- b. Falla para completar las dosis recomendadas semanales o del seguimiento clínico necesario.
- c. Deterioro progresivo cognitivo, previa discusión con los padres.

Seguridad

La seguridad de la medicación deberá de ser evaluado por un examen clínico y los signos vitales. Adicionalmente se estudiará la actividad de los anticuerpos.

Auditoría

Lo ideal es que cada paciente que recibe tratamiento, deberá de tener una auditoría interna, los cuales incluirán las encuestas de satisfacción del paciente. También podría ser auditado por personal externo a la institución donde se está entregando la TRE.

b. Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) puede ser más efectivo que la TRE^{53,54}. Es así que Neufeld en 1968 observó in-vitro una corrección cruzada del defecto bioquímico cuando se mezclaban células normales con fibroblastos de pacientes con mucopolisacaridosis I y II⁵⁵. Esto significa que la célula normal secreta la enzima deficiente y luego ésta es recapturada a través del receptor manosa-6-fosfato de la membrana celular de la célula con la deficiencia enzimática, disminuyendo así el acúmulo de los glicosaminoglicanos. Usualmente cuando se produce una enzima lisosomal, ésta se une a la manosa-6-fosfato (M6P) en la región N del oligosacárido; este M6P sirve para que se una al receptor del lisosoma y sea reconocido e incorporado en su maquinaria; sin embargo un 40% de la enzima modificada es secretada al espacio extracelular¹⁰.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Los efectos adversos de la idursulfasa son anafilaxis, hipersensibilidad que incluye rash, urticaria, enrojecimiento facial, pirexia, diarrea, prurito, cefalea, vómitos y tos.⁵⁶

Los efectos adversos del HSCT son enfermedad de injerto contra huésped, infección, disponibilidad limitada de donantes.⁵⁷

6.4.4. Signos de alarma

- Las formas severas se asocian a variantes como deleciones/inserciones largas, rearreglos complejos, sin sentido y de empalme.²¹
- Edad de aparición.
- Cardiomiopatía.
- Apnea del sueño.

- Hidrocefalia no hipertensiva.
- Hipoacusia conductiva o neurosensorial.
- Contracturas articulares.
- Enfermedad restrictiva pulmonar.

6.4.5. Criterios de alta

Por la complejidad del cuadro, es importante que estos pacientes sean manejados en el INSN.

Sin embargo, si el paciente es residente en otra región diferente a Lima y por lo tanto a la familia le es dificultoso acudir semanalmente al INSN, podría buscarse la posibilidad de realizar el tratamiento en sus regiones correspondientes.

6.4.6. Pronóstico

La enfermedad tiene un impacto significativamente negativo en la calidad de vida de los pacientes, los cuales con el tiempo pierden la capacidad para caminar, llegando a la utilización de silla de ruedas. Además, también existe una neuroregresión que afecta al lenguaje y a las funciones superiores del paciente en el curso natural de la enfermedad.^{27,44}

La muerte suele ser en la segunda década de vida, provocada frecuentemente por falla respiratoria o falla cardíaca.²⁷

6.5. COMPLICACIONES

- Edad de aparición.
- Cardiomegalia.
- Apnea del sueño.
- Hidrocefalia no hipertensiva.
- Hipoacusia conductiva o neurosensorial.
- Contracturas articulares.
- Enfermedad restrictiva pulmonar.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA

Ninguno

VII. RECOMENDACIONES

Se deberá realizar un seguimiento según el anexo 2, por lo que deberemos tener los siguientes indicadores.

1. Número de pacientes diagnosticados con MPS II/ Número de pacientes en seguimiento por año.
2. Número de pacientes con MPS II/ Número de pacientes en tratamiento con TRE.
3. Número de pacientes con TRE/ Número de pacientes con TRE en seguimiento.

Por otro lado, es importante tener presente que mientras precoz sea el diagnóstico, el tratamiento oportuno cambiará el pronóstico de la enfermedad, por lo que todos los médicos debemos conocer los signos/síntomas de aparición precoz (anexo 1)

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

MPS= mucopolisacaridosis.

TRE= Terapia de reemplazo enzimático.

IDS= Idursulfas.

HSCT= Trasplante de células hematopoyéticas

GAGs= Glicosaaminoglicanos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Edad de inicio de signos/síntomas en mucopolisacaridosis II

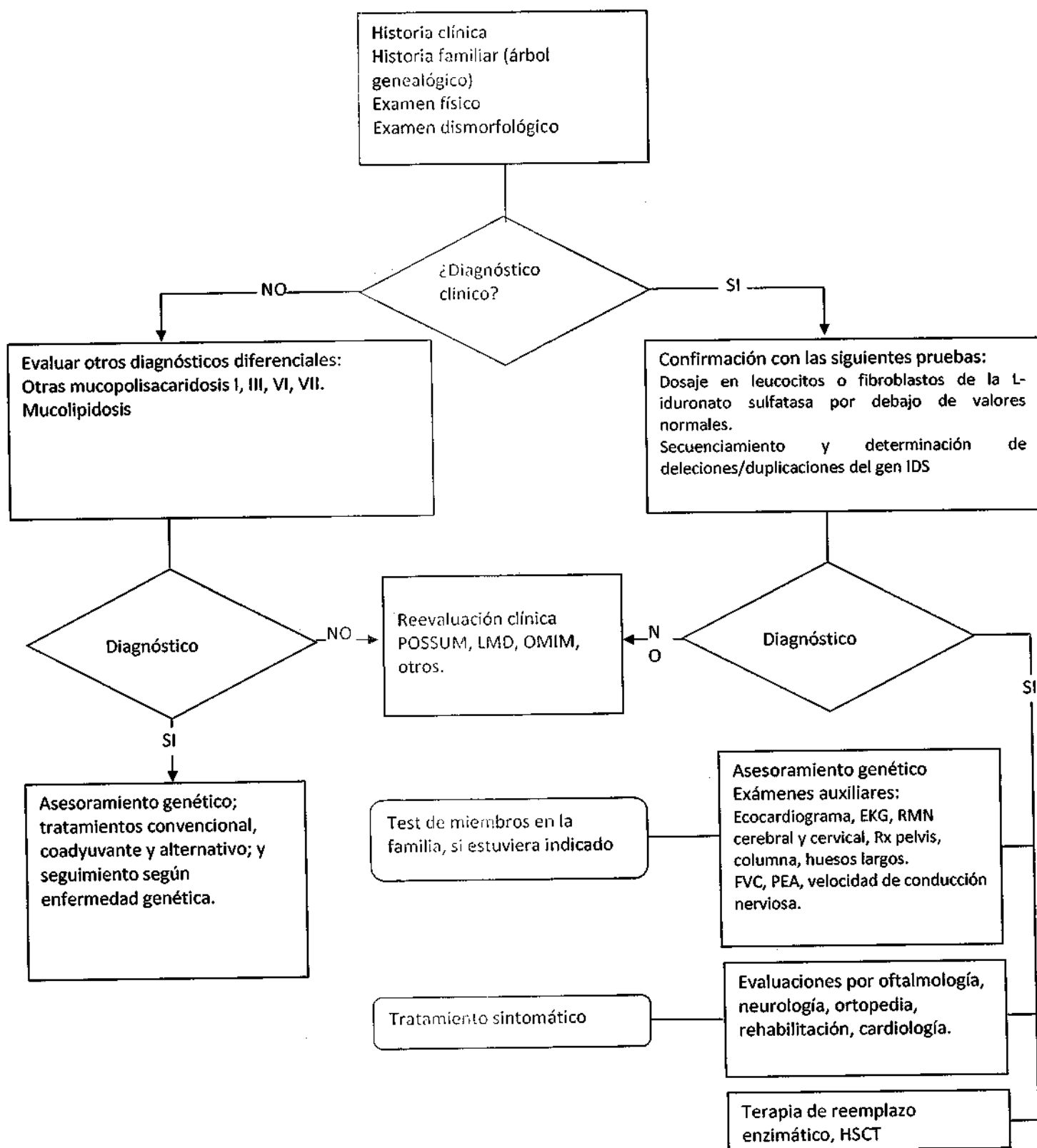
Signos/síntomas	Edad de inicio	
	0-24 meses	>24 meses
Diarrea	Primeros meses	
Hernias	Nacimiento o primeros meses	
Hipersecreción/Infección de vías respiratorias altas	Primeros meses ~1 año	
Válvula cardíaca		< 5 años
Facies tosca	9-18 meses	2-4 años
Hepatoesplenomegalia	< 1 año	
Retraso cognitivo		2-3 años
Macrocefalia	RN- 1 año	
Displasia esquelética	< 1 año	
Trastorno de comportamiento		2-4 años
Trastorno del sueño	Primer año	
Fuente: Traducido y modificado de Galimberti et al. 2018		

Anexo 2. Evaluaciones para los pacientes con síndrome Hunter

Órgano/Sistema	Evaluación	Frecuencia recomendada
Neurológico		
General	Examen neurofisiológico	Anual
	EEG	Anual
Hidrocefalia	RMN de encéfalo	Cada 1-3 años
	Medición de presión del LCR (punción lumbar)	Idem
Compresión de médula espinal	RMN de columna vertebral	Cada 1-3 años
Inestabilidad atlanto-axoidea	Radiografía de columna cervical (flexo-extensión)	Cada 2-3 años y antes de cirugías
Nivel cognitivo	Evaluación neuropsicológica	Anual
Síndrome túnel carpiano	Conducción nerviosa	A los 4-5 años y luego cada 1-2 años
	Pruebas de función manual	Anual
Cardiovascular		
Miocardopatía	Ecocardiograma, ECG	Anual
Disfunción valvular	Holter	Anual
Audición	Control otológico y audiológico	Cada 6-12 meses
	Audiometría	
Respiratorio	Fonoaudiología	A penas el paciente pueda colaborar
	Función pulmonar	
	Radiografía de tórax	
	Saturación de oxígeno	
	Estudio del sueño	
	Prueba de caminata de 6 minutos	Cada 3-5 años
	Broncoscopia	Cada vez que el paciente reciba anestesia
Musculoesquelético	Medición de rangos articulares	Anual
	Radiografía de columna	Al momento del diagnóstico
	Radiografía de cadera	
	Radiografía de tórax	
	Radiografía de manos	
	Radiografía de huesos largos	
Oftalmológico	Agudeza visual	Anual
	Campo visual	
	Biomicroscopía	
	Presión intraocular	
	Electroretinograma	
Psiquiatría	Evaluación clínica	De acuerdo con juicio clínico
	Evaluación psico-social	
Dental	Evaluación estándar	Cada 6 meses
Abdominal		
Hernia inguinal	Evaluación clínica	En cada evaluación
Hepatomegalia	Ecografía abdominal	

Fuente: Traducido y modificado de Giacconi et al. 2014

Anexo 3. Flujograma de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con síndrome Hunter



Anexo 4. Consentimiento informado para el inicio de Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) en mucopolisacaridosis II.

Consentimiento informado para el inicio de Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) en pacientes con mucopolisacaridosis II

Nombre del paciente: _____
 Edad: _____ DNI: _____ Teléfono: _____
 Yo, _____,
 identificado con DNI N° _____ en mi condición de (*),
 _____, con domicilio en _____

Declaro bajo juramento, conocer:

Que, con la finalidad de mejorar y/o recuperar la salud del paciente y teniendo conocimiento del alto costo del tratamiento con **IDURSULFASA**, que será financiado por el Fondo Intangible Solidario de Salud, asumo el deber de cumplir estrictamente todas las indicaciones dadas por el equipo de profesionales responsables, así como el deber de cumplir la administración del tratamiento propuesto de acuerdo con prescripción médica.

Además, los médicos tratantes, mediante una junta médica, podrían decidir su suspensión si durante el tratamiento por un año con TRE presentara:

- A. Deterioro de los parámetros clínicos primarios (test de caminata, GAGs en orina, función pulmonar).
- B. Desarrollo de complicaciones graves cuya mejoría sea improbable con la terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios).
- C. Progresión a enfermedad terminal.
- D. Incumplimiento del paciente para acudir a la terapia de reemplazo enzimático o al seguimiento clínico multidisciplinario.

Reafirmo lo expresado, en señal de lo cual firmo el presente documento en la ciudad de _____, a los _____ días de _____ del año 20____.

 Firma

Huella digital

Médico tratante
 Firma y sello

Huella digital

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Suarez-Guerrero JL., Gómez Higuera PJI., Arias Flórez JS., Contreras-García GA. Mucopolysaccharidoses: clinical features, diagnosis and management. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87:295–304. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004.
2. Zhou J., Lin J., Leung WT., Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidoses: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9:1–9. doi: 10.5582/irdr.2020.01011.
3. Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
4. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med.* 1917;10:104–16.
5. Paganini C., Costantini F., Superti-Furga A., Rossi A. Bone and connective tissue disorders caused by defects in glycosaminoglycan biosynthesis: a panoramic view. *FEBS J.* 2019;286:300–312. doi: 10.1111/febs.14984.
6. Wilson PJ., Meaney C., Hopwood JJ., Morris CP. Sequence of the human iduronate 2-sulfatase (IDS) gene. *Genomics.* 1993;17:773–5. doi: 10.1006/geno.1993.1406.
7. OMIM Entry - # 309223 IDURONATE 2-SULFATASE; IDS. Available at: <http://omim.org/entry/309223> [accessed August 20, 2016].
8. Holmes RS. Comparative studies of vertebrate iduronate 2-sulfatase (IDS) genes and proteins: evolution of a mammalian X-linked gene. *3 Biotech.* 2017;7:22. doi: 10.1007/s13205-016-0303-3.
9. Bielicki J., Freeman R., Clements PR., Hopwood JJ. Human liver iduronate-2-sulphatase. Purification, characterization and catalytic properties. *Biochem J.* 1990;271:75–86. doi: 10.1042/bj2710075.
10. Biffi A. Hematopoietic Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther.* 2017;25:1155–62. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.025.
11. Chen HH., Sawami S., Mason RW., et al. Enzyme replacement therapy for Hunter syndrome: past, present, and future. *J Hum Genet.* 2019;64:1153–71. doi: 10.1007/s10038-019-0092-9.
12. Giugliani R., Villarrasa J., Valdez CAA., et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37:315–29.
13. Mardis ER. Next-Generation Sequencing Platforms. *Annu Rev Anal Chem.* 2013;6:287–303. doi: 10.1146/annurev-anchem-062012-092628.
14. D'Avanzo F., Rignon-Bailly A., Tomanin R. Mucopolysaccharidosis Type II: One Gene, Two Disorders: Diagnosis, and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi: 10.3390/ijms21041204.
15. Demydchuk M., Hillier SG., et al. Insights into Hunter syndrome from the structure of iduronate 2-sulfatase. *Nat Commun.* 2017;8:15786. doi: 10.1038/ncomms15786.
16. Pyeritz RE., Korf B. *Medical Genetics and Metabolism*. 7th ed. Academic Press; 2019.
17. Mucopolysaccharidoses: clinical features and diagnosis - UpToDate. Available at: https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-clinical-features-and-diagnosis?search=h&machineLearning&sessionRank=1&usage_type=default&anchor=H8&source=me=1~47&display_rank=1#H2 [accessed June 24, 2020].
18. Neufeld E., Muenz M. *The Mucopolysaccharidoses. The Online Metabolic & Molecular Bases of Disease*. On line. McGraw-Hill; 2019.

19. Meikle PJ., Hopwood J., Bird P., Barranger O. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1997;277:1651-6. doi: 10.1001/jama.277.16.1651.
20. Alcalde-Martín C., Martínez-Sanz A., Rodríguez-Cordero R., et al. First experience of enzyme replacement therapy with idursulfase in Spanish patients with Hunter syndrome under 5 years of age: case observations from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Eur J Med Genet*. 2010;53:371-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.07.013.
21. Nelson J., Crowhurst R., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003;123A:310-3. doi: 10.1002/ajmg.a.20377.
22. Rathmann M., Buehler M., Beck M., Kresse H., Tytki-Szymanska A., Gal A. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): mutation "hot spots" in the idursulfase gene. *Am J Hum Genet*. 1996;59:1202-9.
23. Fernández Hernández J., Rodríguez-Cordero R., Rodríguez-Cordero R. Estudio clínico y molecular en familias mexicanas con síndrome de Hunter. 2019.
24. Wadhawan I., Hai Y., Wang X., Yousefi N., Guo X., Graham JM., Rosenfeld JA. De novo copy number variants in the idursulfase gene: is there an association? *Eur J Med Genet*. 2019;62:103829. doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103829.
25. Kong A., Frigge M., Redon R., et al. Rate of de novo mutations, father's age, and disease risk. *Nature*. 2012;488:471-5. doi: 10.1038/nature11396.
26. Jones SA., Parini R., Buehler M., et al. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *Mol Genet Metab*. 2013;109:43-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.03.001.
27. Grupo de Trabajo de Mucopolisacaridoses. Guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las mucopolisacaridoses tipo II o enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109:109-11.
28. Martin R., Beck M., Buehler M., et al. Recognition and Diagnosis of Hunter Syndrome. *Pediatrics*. 2008;121:e377-86. doi: 10.1542/peds.2007-1111.
29. Moreira GA., Kyosen S., Patti CL., Martins A.L., Tufik S. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with mucopolysaccharidosis types I, II, and VI in a reference center. *Sleep Breath*. 2014;18:791-4. doi: 10.1007/s11325-014-0944-6.
30. Galimberti C., Maffei L., Di Rocco M., Furlan A. Mucopolysaccharidoses: early diagnosis and children's outcomes. *Ital J Pediatr*. 2018;44:133. doi: 10.1186/s13052-018-0455-5.
31. Klein, Eva, Gallardo J. Atlas de dismorfología pediátrica. 1ª Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.
32. Vollebregt AAM., van der Knaap M., van der Knaap M., et al. Genotype-phenotype relationship in mucopolysaccharidosis II: predictive power of IDS variants for the clinical course. *Dev Med Child Neurol*. 2017;59:1063-70. doi: 10.1111/dmcn.13131.
33. Garcia AR., DaCosta J., Muenzer J., et al. Preclinical dose ranging of idursulfase in a knock-out mouse model of Hunter syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2007;30:183-90. doi: 10.1016/j.jim.2007.03.003.
34. Zareba G. Idursulfase (Enzygan) for the treatment of Hunter syndrome. *Drugs Today Barc Spain*. 1998;33:158-60. doi: 10.1016/S0269-4727(98)00019-9.
35. Chung YK., Song J., et al. Biochemical and physicochemical characterization of idursulfase and its use in enzyme replacement therapies of Hunter syndrome. *J Inher Metab Dis*. 2014;37:309-15. doi: 10.1007/s10719-014-9523-0.
36. Whiteman DA., et al. Development of idursulfase therapy for Hunter syndrome: the past, the present and the future. *J Inher Metab Dis*. 2017;40:12467-80. doi: 10.1007/s10719-017-9523-0.

37. Muenzer J., Giugliani R., Scarpa M., Tylki-Szymańska A., Jegó V., Beck M. Clinical outcomes in idursulfase-treated patients with mucopolysaccharidosis type II: 3-year data from the hunter outcome survey (HOS). *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12. doi: 10.1186/s13023-017-0712-3.
38. Muenzer J., Jones SA., Tylki-Szymańska A., et al. Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:82. doi: 10.1186/s13023-017-0635-z.
39. Clarke LA. Idursulfase for the treatment of mucopolysaccharidosis II. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:311–7. doi: 10.1517/14656566.9.2.311.
40. Muenzer J., Gucsavas-Calikoglu M., McCandless SE., Schuetz TJ., Kimura A. A phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Mol Genet Metab.* 2007;90:329–37. doi: 10.1016/j.ymgme.2006.09.001.
41. Sohn YB., Cho SY., Park SW., et al. Phase I/II clinical trial of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in patients with mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:42. doi: 10.1186/1750-1172-8-42.
42. Muenzer J., Wraith JE., Beck M., et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2006;8:465–73. doi: 10.109701.gim.0000232477.37660.fb.
43. Wraith JE., Scarpa M., Beck M., et al. Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr.* 2008;167:267–77. doi: 10.1007/s00431-007-0635-4.
44. Scarpa M., Almássy Z., Beck M., et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:72. doi: 10.1186/1750-1172-6-72.
45. Guillén-Navarro E., Blasco AJ., Gutierrez-Solana LG., et al. [Clinical practice guideline for the management of Hunter syndrome. Hunter España working group]. *Med Clin (Barc).* 2013;141:453.e1-13. doi: 10.1016/j.medcli.2013.07.010.
46. Raiman J., Rupa T., Mitchell J., Faghfoury H. Canadian Consensus Position Statement for the Diagnosis and Management of MPS II. 2018:20.
47. First treatment for Hunter syndrome. *FDA Consum.* 2006;40:5.
48. Pontes C., Fontanet JM., Vives R., et al. Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13. doi: 10.1186/s13023-018-0926-z.
49. da Silva EMK., Strufaldi MWL., Andriolo RB., Silva LA. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD008185. doi: 10.1002/14651858.CD008185.pub3.
50. Burton BK., Jegó V., Mikl J., Jones SA. Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inher Metab Dis.* 2017;40:867–74. doi: 10.1007/s10545-017-0075-x.
51. Muenzer J., Hendriksz CJ., Fan Z., et al. A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2016;18:73–81. doi: 10.1038/gim.2015.36.
52. Bradley LA., Haddow HRM., Palomaki GE. Treatment of mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): results from a systematic evidence review. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2017;19:1187–201. doi: 10.1038/gim.2017.30.
53. Kubaski F., Yabe H., Suzuki Y., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Mucopolysaccharidosis II. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2017;23:1795–803. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.020.

54. Selvanathan A., Ellaway C., Wilson C., Owens P., Shaw P.J., Bhattacharya K. Effectiveness of Early Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Preventing Neurocognitive Decline in Mucopolysaccharidosis Type II: A Case Series. *JIMD Rep.* 2018;41:81–9. doi: 10.1007/8904_2018_104.
55. Frattoloni JC., Hall CW., Neufeld EF. Hurler and Hunter syndromes: mutual correction of the defect in cultured fibroblasts. *Science.* 1968;162:570–2. doi: 10.1126/science.162.3853.570.
56. Baldo BA. Enzymes approved for human therapy: indications, mechanisms and adverse effects. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2015;29:31–55. doi: 10.1007/s40259-015-0116-7.
57. Stapleton M., Hoshina H., Sawamoto K., et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab.* 2019;126:238–45. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.001.

Zimbra:

mtrubnykova@insn.gob

Fwd: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes Hunter y Maroteaux-Lamy

De : Hugo Hernan Abarca Barriga <habarca@insn.gob.pe> jue., 23 de jul. de 2020 14:11
Asunto : Fwd: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes Hunter y Maroteaux-Lamy 5 ficheros adjuntos
Para : Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>,
mtrubnykova <mtrubnykova@gmail.com>

Buenas tardes Doctora Trubnykova:

Adjunto al presente las tres guías aprobadas por la oficina de calidad.

En tal sentido, deberá ser enviada de manera regular para la correspondiente resolución directoral.

Sin otro en particular, quedo de Usted,

Atentamente,

Hugo H. Abarca-Barriga

Médico-Genetista

Servicio de Genética; Instituto Nacional de Salud del Niño

Av. Brasil N° 600

Lima-Perú

Teléfono: +51-1-3300066, Anexo 2370, 2372

Móvil: +51 979 301 172

De: "Alfonso Javier Chang Jara, BRENA - OFICINA DE GESTION DE LA CALIDAD"
<achang@insn.gob.pe>

Para: "Hugo Hernan Abarca Barriga" <habarca@insn.gob.pe>

CC: "Carlos Luis Urbano Durand" <curbanod@insn.gob.pe>, "Javier Cardenas Arevalo" <jcardenasa@insn.gob.pe>, "Ericka Peña Villareyes" <epena@insn.gob.pe>

Enviados: Jueves, 23 de Julio 2020 14:51:05

Asunto: Re: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes Hunter y Maroteaux-Lamy

Buenas tardes Dr. Abarca:

Las guías en mención ya contarían con el V°B° en relación a su estructura; posteriormente, los documentos en mención ya estarían listos para su aprobación, mediante trámite regular.

Para lo cual, las versiones impresas deberán estar visadas en cada hoja por la Jefatura de su Servicio; así mismo, la Jefatura de Departamento y la Dirección de Línea correspondiente, deberán dejar constancia por escrito sobre su opinión favorable en el memorando correspondiente; en el caso de las GT de MPS, también del Comité Farmacoterapéutico, para agilizar el proceso de aprobación con resolución directoral.

Atentamente,

20/8/2020

Zimbra:

Zimbra:

mtrubnykova@insn.gob

Medicamentos APROBADOS por el CFT

De : Omar Galdos Zegarra <ogaldos@insn.gob.pe>

lun., 10 de ago. de 2020 13:

Asunto : Medicamentos APROBADOS por el CFT

Para : Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>

Dra. Milana Trubnycova
Servicio de Genética

Buenas Tardes

Le envío la relación de medicamentos fuera de PNUME que solicitaron este año para su uso en la Institución y que luego de la evaluación por el Comité Fármaco Terapéutico fueron aprobados:

1- GALSULFASA	5 MG/ 5 ML FCO.
2- NITISINONA	10 MG TABLETA
3- LARONIDASA	2,9 MG/ 5 ML FCO.
4- HIDROXICOBALAMINA	1 MG/1 ML AMPOLLA
5- IDURSULFASA	6 MG /3 ML FCO.
6- AGALSIDASA BETA	35 MG FCO. EN POLVO

Atentamente

Dr. Omar Galdos Zegarra
Presidente del Comité Fármaco Terapéutico

GUÍA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS

VI

**SERVICIO DE GENÉTICA & EIM
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL
NIÑO**

2020

Autores:

Hugo Hernán Abarca Barriga

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

Dra. Milana Trubnykova
Médico Genetista

C.M.P. 032447 - R.N.E. 034312

GUÍA TÉCNICA PARA LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS VI EN EL SERVICIO DE GENÉTICA & EIM DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

ÍNDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	2
III.	AMBITO DE APLICACIÓN	2
IV.	NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR	3
V.	CONSIDERACIONES GENERALES	3
	5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS	3
	5.2. ETIOLOGÍA	4
	5.3. FISIOPATOLOGÍA	4
	5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	6
	5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS	6
	5.5.1. Medio Ambiente	6
	5.5.2. Estilos de vida	6
	5.5.3. Factores hereditarios	6
VI.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	6
	6.1. CUADRO CLÍNICO	6
	6.1.1. Signos y síntomas	6
	6.1.2. Interacción cronológica	7
	6.2. DIAGNÓSTICO	8
	6.2.1. Criterios de diagnóstico	8
	6.2.2. Diagnóstico diferencial	8
	6.3. EXÁMENES AUXILARES	9
	6.3.1. De Patología clínica	9
	6.3.2. De Imágenes	9
	6.3.3. De Exámenes especializados complementarios	9
	6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA	10
	6.4.1. Medidas generales y preventivas	10
	6.4.2. Terapéutica	10
	6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento	16
	6.4.4. Signos de alarma	16
	6.4.5. Criterios de alta	16
	6.4.6. Pronóstico	17
	6.5. COMPLICACIONES	17
	6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA	17
	6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA	17
VII.	RECOMENDACIONES	17
	TERMINOS Y DEFINICIONES	18
	CONFLICTO DE INTERÉSES	18
VIII.	ANEXOS	19
IX.	BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN

Existen enfermedades donde la influencia de nuestro genoma es muy importante y que sus efectos uni o multisistémicos en muchos casos son irreversibles, regresivos y devastadores.

Sin embargo, hay un grupo de enfermedades genéticas, que se denominan errores innatos del metabolismo (EIM) y que en estas últimas décadas han ido apareciendo tratamientos que cambian o modifican la historia natural. Es así, que dentro de este gran grupo (más de 500 condiciones reportadas a la fecha), se ha descrito a las enfermedades de depósito lisosomal (LSD, del inglés *lysosomal storage disorders*), en las cuales se observa un acúmulo progresivo y sostenido de macromoléculas provocado por una disminución en la actividad enzimática, generando y en dependencia de ésta, una variabilidad clínica (ej. talla baja, disostosis, neuroregresión). En este sentido, los esfuerzos de investigación biomédica han ido planteando opciones como la de reemplazar la enzima deficiente, conocido como terapia de reemplazo enzimático o el uso de la del trasplante de células hematopoyéticas. Estas terapias, en muchos casos provoca un detenimiento de la enfermedad, mejora en la sobrevida y la calidad de vida. No obstante, para poder cumplir estos objetivos, es necesario realizar un diagnóstico precoz aunado a un tratamiento oportuno haciendo que la efectividad del manejo aumente notablemente; además que un diagnóstico precoz permitirá entregar a los padres los riesgos de recurrencia familiar y el pronóstico exacto.

Es de suma importancia, recalcar que la forma de manejo está reportada en muchas publicaciones, y que el tratamiento en este grupo de enfermedades ha sido aprobado por organismos regulatorios como FDA (*Food and Drugs Administration*) y EMA (*European Medicine Agency*) hace más de 10 años, donde el uso está consensuado en muchos países del mundo, incluso en los de la región latinoamericana (ej. Argentina, Brasil, Chile, Colombia y México). La mucopolisacaridosis VI (MPS II) o síndrome Maroteaux-Lamy (MIM 253200), es una enfermedad de herencia recesiva autosómica, que se produce por la acumulación progresiva de glicosilaminoglicanos (GAGs) en los lisosomas. está se caracteriza en la mayoría de los casos por facies tosca, displasia esquelética, retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia, alteraciones estructurales cardíacas, disminución de la movilidad articular, opacidad corneal, disminución de la función pulmonar, y además ***sin un compromiso neurológico*** (Coeficiente intelectual normal) en la mayoría de los pacientes. La muerte ocurre es principalmente por el compromiso pulmonar y cardíaco.

La enfermedad tiene un impacto negativo en la calidad de vida, observándose en el tiempo, y provocando el *éxitus* en la segunda década de la vida por falla cardiorrespiratoria.

Por lo tanto, en vista de un avance significativo en la medicina, y siendo nosotros una institución de referencia nacional en la pediatría, es de suma importancia contar con una guía que pueda facilitar a los profesionales médicos el diagnóstico y tratamiento oportuno de la mucopolisacaridosis VI.

I. FINALIDAD

Disminuir la variabilidad profesional y determinar los parámetros o indicaciones en el manejo guiado de los profesionales en la mucopolisacaridosis VI con la finalidad de brindar el diagnóstico preciso y poder realizar un asesoramiento genético oportuno (riesgo de recurrencia, pronóstico y opciones terapéuticas).

II. OBJETIVOS

1. Aumentar la tasa de diagnóstico molecular de mucopolisacaridosis VI en el Servicio de Genética.
2. Disminuir el número de personas afectadas, mediante el conocimiento de las familias sobre los riesgos de recurrencia.
3. Ofrecer terapéuticas específicas, en correlación según los hallazgos moleculares y el estadio clínico del paciente.

III. AMBITO DE APLICACIÓN

Personal médico del Servicio de Genética & EIM del Instituto Nacional de Salud del Niño

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

Atención de pacientes con mucopolisacaridosis VI.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

1. **Mucopolisacaridosis.** Es un grupo heterogéneo de enfermedades de compromiso multiorgánico y severo, que son ocasionados por defectos genéticos que llevan a una deficiencia enzimática y esta un acúmulo de glicosaminoglicanos.^{1,2}
2. **Mucopolisacaridosis VI (MIM #253200).** Conocido también como síndrome Maroteaux-Lamy o MPS VI, provocado por variantes patogénicas en el gen *ARSB*.³⁻⁵
3. **Glicosaminoglicanos (GAGs).** Familia heterogénea de polisacáridos lineales que constituyen el resto de carbohidrato que se une covalentemente a un núcleo proteico para formar los proteoglicanos. Estas se encuentran ubicados en la membrana celular y la matriz extracelular. Los GAGs descritos a la fecha son sulfatos de dermatán, de queratán, de heparán y de condroitina, y el hialuronano.^{6,7}
4. **Gen *ARSB* (MIM #611542).** Codifica a la arilsulfatasa B, la cual es una enzima lisosomal. Este gen está ubicado en el cromosoma 5q14.1.^{8,9,5}
5. **Arilsulfatasa B (EC 3.1.6.12).** Conocida también como N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa la cual es una enzima que remueve el grupo ester sulfato C4 del azúcar N-acetil galactosamina del sulfatos de dermatán y de condroitina, durante el proceso de degradación lisosomal.^{10,11}
6. **Trasplante de células hematopoyéticas.** O HSCT (del inglés *hematopoietic stem cell transplantation*) se basa en la capacidad que tienen las células trasplantadas y/o en su progenie celular (o clona) en contribuir a las poblaciones de macrófagos de los tejidos afectados y así

convertirse en fuentes permanentes locales de enzimas lisosomales funcionales.¹²

7. **Terapias de reemplazo enzimático.** Existen muchas patologías de origen genético que entregando la proteína defectuosa cambiará la historia natural de la enfermedad. Dentro de este grupo de entidades se encuentran las enfermedades de depósito lisosomal¹³.
8. **Determinación de la actividad enzimática.** Se realiza mediante el análisis de la actividad enzimática de leucocitos o fibroblastos.^{14,15}
9. **Secuenciamiento.** El secuenciamiento de los dideoxinucleótidos de última generación automatizada del ADN es una interacción eficaz elegante entre la química, la ingeniería, programas informáticos y la biología molecular; el cual está basado en el descubrimiento del secuenciamiento Sanger, con la finalidad de poder encontrar variantes patogénicas en zonas que ésta última técnica no detecta¹⁶.

5.2. ETIOLOGÍA

La enfermedad aparece cuando el paciente presenta los dos alelos del gen *ARSB* con variantes patogénicas, las cuales en su mayoría son heredados de padres que son portadores, por lo tanto es una enfermedad recesiva autosómica.^{17,18} Los pacientes pueden tener variantes patogénicas heterocigotas u homocigotas, en este último caso por antecedentes de consanguinidad parental.¹⁹ En algunos casos podría ser ocasionado por disomía uniparental, por lo que sólo sería heredado de un progenitor.²⁰

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La deficiencia de la enzima provoca un mal procesamiento de los glicosaminoglicanos (GAGs) o también llamados mucopolisacáridos, como el sulfato de condroitina y el sulfato de dermatán.²¹

Las características clínicas son ocasionadas por un daño directo o indirecto de la acumulación del sulfato de dermatán (SD).²² El SD se encuentra en los huesos, cartílagos, y tejido conectivo, interviniendo como cofactor o receptor de factores de crecimiento, respuesta de citoquinas, adhesión molecular y quemoquinas, siendo un regulador de la actividad enzimática y señal molecular en la respuesta del daño celular. La acumulación del sulfato de dermatán puede causar por lo tanto de manera directa una disfunción celular.¹⁹

A nivel óseo el exceso de GAG interfiere en con el control del condrocito en el cartílago de crecimiento.²³ Además, se ha observado que existe una activación de TLR4 (*Toll-like receptor 4*) que activa la inflamación a través del factor de necrosis tumoral alfa y la IL-1 beta en los condrocitos llevando a apoptosis en las articulaciones y el hueso, observándose una pobre organización de la matriz extracelular.¹⁹ Por otro lado, el acúmulo de GAG interfiere en el desarrollo normal del condrocito provocando la displasia esquelética, contracturas articulares, hipoplasia anterior de los cuerpos vertebrales y la talla baja.¹⁹

A nivel respiratorio, el efecto es por la acumulación anormal de los GAGs en el tracto respiratorio y por los defectos óseos en la columna vertebral y el cráneo.¹⁹

En el corazón, las válvulas cardíacas, el miocardio, la hipertensión pulmonar, es por la acumulación directa de los GAGs. Específicamente en las válvulas, el acúmulo de los GAGs en las células intersticiales provoca una disminución en la capacidad de mantener la matriz extracelular provocando un daño tisular. Este daño atrae macrófagos (a través de TLR4) observándose mayor daño y llevando a una regurgitación valvular. Este daño valvular, induce una sobrecarga del ventrículo izquierdo.²⁴ Por otro lado, la disminución del volumen torácico afecta el movimiento cardíaco.²⁴

El depósito de los GAGs en la duramadre de la columna vertebral, así como los cambios esqueléticos hace que los pacientes desarrollen compresión de la columna vertebral.²⁵ El síndrome de túnel carpiano es provocado por los cambios óseo y el engrosamiento de los tejidos periféricos por el acúmulo directo de los GAGs.²⁶

La hidrocefalia se observa por los cambios óseos y por un acúmulo de GAGs en la aracnoides, haciendo que no existe un flujo normal del LCR.²⁷

La opacidad corneal es por un aumento de tamaño de los queratocitos (por el acúmulo de GAGs) irrumpe la red fibras de colágeno en el estroma.²⁸ El acúmulo de GAGs en el segmento anterior, aumenta la presión intraocular provocando glaucoma de ángulo abierto o cerrado.²⁸ Este acúmulo se observa también en la retina, en el nervio óptico.²⁸

LA hipoacusia es por las otitis media recurrentes, aunque el acúmulo de los GAGs en el oído interno o el SNC provocaría esta disminución de la agudeza auditiva.^{19,29}

El acúmulo de los GAGs en los hepatocitos y las células de Kupfer, así como el acúmulo de lípidos en los hepatocitos, se manifiesta como hepatomegalia.³⁰

La mordida entreabierta es por una hipoplasia de los cóndilos mandibulares.¹⁹

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En el Perú no se conoce el número de pacientes afectados. A nivel global la prevalencia es muy amplia, estando en un rango de 0,05 a 25 por cada 100 000 recién nacidos.^{17,31,32}

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

5.5.1. Medio Ambiente

No reconocidos a la fecha.

5.5.2. Estilos de vida

Matrimonios consanguíneos, los cuales incrementan el riesgo de enfermedades recesivas autosómicas.

5.5.3. Factores hereditarios

Al ser una condición recesiva autosómica es importante indagar antecedentes de hermanos con mucopolisacaridosis VI.

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

6.1.1. Signos y síntomas

Existe una heterogeneidad clínica, y la mayoría se puede observar la **forma severa o de progresión rápida**. Es importante recalcar que **no existe un compromiso cognitivo**.^{2,19,32-38} Es así en la forma severa se observa:

- Compromiso ótico y nasofaríngeo: hiperplasia gingival, macroglosia, bermellón de labios gruesos, paladar duro alto, aumento de volumen de tonsilas, dificultad para la apertura oral, hipoacusia.
- Talla baja.
- Facies tosca, anomalías dentales.
- Ocular: opacidad corneal, problemas de refracción, glaucoma, retinopatía, atrofia óptica, y edema del disco.
- Macrocefalia.
- Hirsutismo.
- Hepatoesplenomegalia.
- Hernias inguinales/umbilicales.
- Músculo esquelético: contracturas articulares, displasia esquelética, genu valgum, displasia de cadera, cifoescoliosis, resorción del cóndilo mandibular.
- Neurológico: compresión de columna cervical/mielopatía, síndrome del túnel carpiano, anomalías del sistema ventricular, sustancia blanca.
- Respiratorio: recurrencia de bronquitis o neumonía, sinusitis, obstrucción de la vía aérea superior/inferior, apnea obstructiva del sueño, hipoventilación nocturna, falla respiratoria.
- Cardiovascular: insuficiencia/estenosis de válvulas aórtica y mitral, hipertensión pulmonar, cardiomiopatía, fibroelastosis, trastornos de conducción, falla cardíaca.
- Retraso puberal.

En los casos leves o atenuados sólo talla baja, opacidad corneal, síndrome del túnel carpiano y displasia de cadera.³²

6.1.2. Interacción cronológica

Los pacientes con síndrome Maroteaux-Lamy no presentan al nacimiento las características clínicas mencionadas en el ítem 6.1.1; por lo que se irán haciendo manifestas en los meses-años posteriores, de hecho, la edad de aparición de la MPS VI es variable, comúnmente se manifiesta entre 2-3 años.

Dentro de las manifestaciones que se observan precozmente son las manchas mongólicas de ubicación inusual y de tamaño extenso, hernias inguinales y/o umbilicales, hepatoesplenomegalia y el compromiso de oídos, nariz y de garganta. La edad de inicio de las manifestaciones se pueden visualizar en el Anexo 1.^{39,40}

6.2. DIAGNÓSTICO

6.2.1. Criterios de diagnóstico

Los criterios de diagnósticos están basados en la sospecha clínica, y necesariamente con pruebas de diagnóstico, por lo que estaría basado en:³²

- Examen clínico donde se observarán en la mayoría de los casos: macrocefalia, facies tosca, opacidad corneal, macroglosia, dentición anormal, hipoacusia, hepatoesplenomegalia, hernia inguinal/umbilical, estatura corta, disminución de los rangos articulares, hipertricosis, manchas mongólicas de ubicación inusual y grandes (ver 6.1.1).
- Test de azul de toluidina y de bromocetiltrimetilamonio positivo en orina.
- Electroforesis cuali/cuantitativamente de GAGs en orina.
- Dosaje en papel filtro, leucocitos o fibroblastos de la enzima arilsulfatasa B por debajo del rango normal.
- Determinación molecular de las variantes patogénicas del gen *ARSB*.

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Mucopolisacaridosis I, II, III, VII, mucopolipidosis, sialuria, hipotiroidismo congénito, síndrome de hipertricosis-hiperplasia gingival.^{21,41-43}

6.3. EXÁMENES AUXILARES

6.3.1. De Patología clínica

- Hemograma completo, perfil hepático, TSH, T4-l

6.3.2. De Imágenes

- Estudios radiográficos de la columna cervical en flexión-extensión, columna lumbar, pelvis y caderas: retardo de la maduración ósea, costillas moderadamente anchas, cuerpos vertebrales con concavidad en la región dorsal. En niños pequeños se observa silla turca en forma de "J", suturas prominentes, vértebras biconvexas, iliacos de forma irregular, techo acetabular irregular, coxa valga.
- Ecografía abdominal, con la intención de descartar hepatoesplenomegalia, utilizando las siguientes fórmulas:

$$ILS \text{ (volumen hepático) (cm}^3\text{)} = 0,2618 \times (AAL^2 + MCL^2 + STL^2)$$

$$\text{Volumen esplénico (ml)} = 0,523 \times L \times B \times (DL + DB) / 2$$
 Donde: AAL= Línea anterior axilar, MCL=Línea medio claviclar, STL, línea esternal (plano perpendicular).
 L=Longitud, B=Ancho, DL=Profundidad, DB=Profundidad.
- Resonancia magnética nuclear del encéfalo y de la articulación craneocervical, así como de columna vertebral total.

6.3.3. De Exámenes especializados complementarios

- Estudios de la vía aérea superior, y si estuviera indicado estudio del sueño (polisomnografía).
- Pruebas funcionales pulmonares especialmente FVC.
- Prueba de la caminata durante seis minutos y doce minutos.
- Test de subir escaleras por tres minutos.
- Electrocardiograma y ecocardiograma.
- Estudios de velocidad de conducción nerviosa (EMG) de manos para excluir síndrome del túnel carpiano.

- Audiometría o potenciales evocados auditivos según la colaboración del paciente.
- Fotogrametría.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Procedimientos: Test de caminata por seis minutos y doce minutos, prueba de subir escaleras por tres minutos.

Exámenes auxiliares: Pruebas de función pulmonar, ecocardiograma, TSH, T4-I, RMN del encéfalo y columna cervical, dorsal y lumbar, audiometría o potenciales evocados auditivos, estudio del sueño (polisomnografía), velocidad de conducción nerviosa de manos, ecografía abdominal (Ver anexo 2)

Interconsultas:

- Evaluación por fisioterapia y ortopedia para medir el rango de limitación articular de la movilidad de hombros, codos, cadera y rodilla.
- Evaluación oftalmológica con electrofisiología ocular y una estimación de la presión intraocular.
- Evaluación cardiológica.
- Evaluación neumológica.
- Evaluación por otorrinolaringología.

6.4.2. Terapéutica

a. Terapia de reemplazo enzimático

La terapia de reemplazo enzimático de la MPS VI se realiza con la **galsulfasa** (Nivel de evidencia B).¹¹

La galsulfasa está producida por tecnología de ADN recombinante en las células de ovario de hamster chino.⁴⁴⁻⁴⁶ Galsulfasa ha sido aprobado en los EE.UU. por la FDA (Food and Drugs Administration) (mayo de 2005)⁴⁷, la Unión Europea por la EMA (European Medicine Agency) (enero de 2006)⁴⁷, Australia (marzo de 2007), Croacia (junio de 2007), Suiza (octubre de 2007), Corea del Sur (enero, 2008), Japón (marzo de 2008), Belarús (agosto de 2008), Brasil (febrero de 2009), Argelia (junio de 2009), Rusia (agosto de 2009), México (2010), Chile (2018), Argentina (2014), Colombia; y a partir de septiembre de 2009, es comercializado en más de 39 países.⁴⁸ En nuestro país tiene registro sanitario por la DIGEMID con el número BE00910.

Evaluación de la eficacia

La variable primaria que evaluó la eficacia del medicamento es el de resistencia en la caminata de doce minutos (12MWT).⁴⁹⁻⁵¹ Las evaluaciones basales se hicieron en dos oportunidades, y luego a las 6, 12, 18, 24, 36 y 48.⁵² (Figura 1)

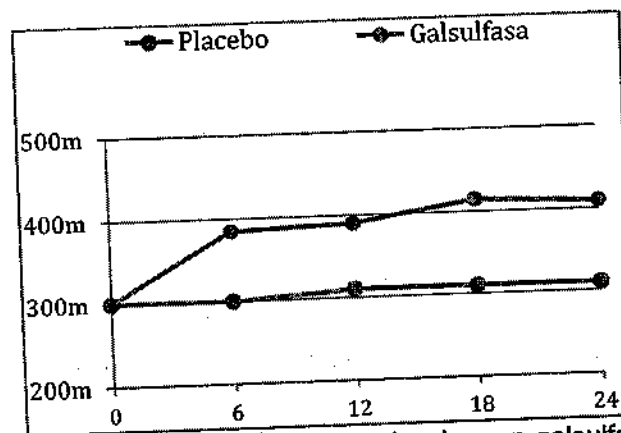


Figura 1. Comparación del uso de placebo con galsulfasa en pacientes con MPS VI y su efecto positivo en el test de caminata de 12 minutos.
Fuente: Traducido y modificado de Harmatz et al. 2017.

Las otras variables fueron medición de la resistencia en subir las escaleras por tres minutos (3MSC), niveles de excreción urinaria de glicosaminoglicanos, evaluaciones del dolor articular, nivel de energía física, amplitud del rango articular, destreza y número de monedas insertadas con la mano derecha. Se encontró una reducción de GAGs entre un 71-79%, para el 12MWT se mejoró durante la fase II en 255 ± 191 m a las 144 semanas, en cambio durante la fase III mejoró en 183 ± 26 m4. También se observó mejora en el rango articular de los hombros. Las otras variables secundarias también tuvieron mejoras significativas; es así que en la función pulmonar, como la capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado (FEV1) y ventilación voluntaria máxima (MVV) se mejoró en un 11%, 17% y 15% respectivamente después de un seguimiento de 96 semanas.^{2,53,54,52,55-58}

Otro efecto beneficioso de la TRE es de una mejoría de la hipertrofia ventricular izquierda.⁵⁹

Se ha demostrado que el inicio de la droga a los ocho meses de edad es eficaz y segura, no apreciándose escoliosis, preservación de los rangos articulares, y la conservación de la morfología cardíaca y facial. La mayoría precisan que la prueba de la caminata de seis o doce minutos es una herramienta útil en la evaluación integral y funcional de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y cardíacas, el cual es un buen predictor de muerte y morbilidad. Además, se ha visto que evalúa de manera integrada la respuesta de los sistemas respiratorios, cardiovascular, metabólico, musculoesquelético, y neuromuscular del individuo.⁴⁹⁻⁵¹

Evaluación de seguridad.

Durante la evaluación de la eficacia y seguridad (fase I/II) del estudio de Harmatz et al (2004), se observó 7 eventos adversos graves (EAG) reportados durante las primeras 48 semanas de tratamiento. Uno de estos eventos fue desaturación leve durante el sueño lo cual se determinó posteriormente que no era un evento adverso, debido a que los resultados no representan un cambio respecto al valor basal. Otro evento fue el diagnóstico de glioma cerebral y adenocarcinoma de colon

reportado aproximadamente 10 meses después de que el paciente se retiró del ensayo, se determinó que era debido a una mutación genética no relacionada. Este paciente se retiró del ensayo después de haber recibido sólo tres infusiones. Los restantes cinco EAG incluyen un episodio de síncope vasovagal en el momento de la colocación de la línea intravenosa, la hipoxia en el momento de un cambio del tubo de traqueotomía de rutina, hipertrofia de la piel en la región de traqueostomía, empeoramiento de disfunción de la trompa de Eustaquio y el síndrome del túnel carpiano bilateral. Los últimos tres eventos fueron considerados graves por las intervenciones quirúrgicas que fueron necesarias por la hospitalización. No hubo eventos adversos graves se produjeron durante la infusión del fármaco del estudio, y ninguno se consideraron relacionadas con el fármaco del estudio.⁶⁰

Criterios de Inclusión

Dado que la mayoría de los pacientes con MPS VI desarrollan la enfermedad grave por lo menos en la segunda década, es muy lógico pensar que el inicio de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) en una edad temprana en todos los pacientes debería ser muy favorable.

Sin embargo, la cuestión de si debe o no tratar a los pacientes con deterioro cognitivo significativo es difícil. Por un lado, es probable que la TRE confiera un beneficio significativo a nivel visceral y disminución del dolor.

Por ello, podríamos considerar los siguientes criterios de inclusión, al menos por 12 meses a todos los niños entre 1 mes y 18 años:^{11,17,44,61-63}

- a. Será requisito indispensable que tenga el diagnóstico de mucopolisacaridosis I, evidenciado a través del dosaje enzimático de arilsulfatasa B disminuido y/o el hallazgo de una variante patogénica en el gen ASB, acompañado de cuadro clínico como facies tosca, macrocefalia, contracturas articulares, manchas mongólicas de ubicación inusual, talla baja entre otras.
- b. Todos los pacientes menores de cinco años.
- c. Si son mayores de cinco años, se deberá considerar a todos los pacientes sin compromiso neurológico.
- d. Apnea del sueño: más de un evento por hora para pacientes menores de 18 años o más de 5 eventos por hora para adultos.
- e. Saturación nocturna de oxígeno menor del 92% en menores de 18 años o menor del 85% en mayores de 18 años.
- f. Capacidad vital forzada < 80% del valor para la talla.
- g. Reducción en la fracción de eyección < del 56%. (rango normal 56 a 78%) (15). Reducción de la fracción de acortamiento < del 25% (normal 25-46%).
- h. Restricción en la movilidad articular de más de 10% en los hombros, cuello, muñeca, rodilla, codo y manos.
- i. Caminar menos de 350 metros en la prueba de caminata de 6 minutos.
- j. El tratamiento deberá ser utilizado lo más oportuno posible.

Criterios de exclusión.

- a. Pacientes gestantes y mujeres en periodo de lactancia.

- b. Pacientes con una enfermedad muy severa, en quienes se considera que la TRE no tendrá beneficio.
- c. La presencia de otra condición médica en quienes el pronóstico es muy reservado.

Dosis, vía de administración, frecuencia de administración de la TRE

El tratamiento es con galsulfasa. Cada vial es de único uso, el cual contiene 5 ml de la droga (5 mg de galsulfasa). La concentración de cada vial es de 1 mg/ml.^{11,58}

Los pacientes reciben **semanalmente** una infusión de 1 mg de galsulfasa / kg de peso. El volumen total será infundido en aproximadamente cuatro horas. Deberá recibir 30-40 minutos antes de iniciar la infusión antihistamínicos y analgésicos.⁴⁴

Variables de eficacia^{11,46,56-58,63,64,65}

Primarias

- a. Test de caminata de seis minutos (y/o doce minutos).
- b. Test de subir escaleras por tres minutos.

Secundarias

- a. Apnea/hipopneas.
- b. Cambio del funcionamiento pulmonar.
- c. Volumen hepático y hepático.
- c. Niveles de GAGs en orina.
- d. Capacidad vital forzada.
- e. Crecimiento en dos años de aproximadamente:
 - i. 3,1 cm: 5-7 años.
 - ii. 3,3 cm: 8-11 años.
 - iii. 2,1 cm: 12-15 años.
 - iv. 1,2 cm: > 16 años.
- f. Calidad de vida

Criterios de discontinuación

La suspensión temporal o definitiva de la terapia de reemplazo enzimático es recomendable en las siguientes situaciones¹¹:

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

Seguridad

La seguridad de la medicación deberá de ser evaluado por un examen clínico y los signos vitales.

Adicionalmente se estudiará la actividad de los anticuerpos.

Auditoría

Lo ideal es que cada paciente que recibe tratamiento tenga una auditoría interna, donde se incluirá las encuestas de satisfacción del paciente. También podría ser auditado por personal externo a la institución donde se está entregando la TRE.

Consideraciones bioéticas

Reindenberg M. en uno de los boletines de la Organización Mundial de la Salud; nos hace reflexionar y concluye que es de suma importancia incluir a los medicamentos huérfanos como esenciales.^{66,67}

b. Trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas o HSCT se encuentra obstaculizada por la dificultad de conseguir donantes compatibles.¹¹ La HSCT está basada en un incremento en los valores de la actividad enzimática de la 4-sulfatasa N-acetilgalactosamina con un efecto positivo en las articulaciones, problemas ótico-naso-faríngeos, manifestaciones cardíacas, función pulmonar, movimiento, calidad de vida, disminución de la dismorfia facial, normalización de GAGs urinarios, mejora de la agudeza visual.^{11,68-73}

6.4.3. Efectos adversos o colaterales con el tratamiento

Los efectos adversos de la TRE son anafilaxis, rash, urticaria, disnea, pirexia, vómitos, náuseas, cefalea, dolor abdominal. Los eventos adversos serios relacionados al medicamento son poco frecuentes (1,8%).⁴⁸

Los efectos adversos del HSCT son enfermedad de injerto contra huésped, infección, disponibilidad limitada de donantes.⁷⁴

6.4.4. Signos de alarma

- Edad de aparición precoz.
- Cardiomiopatía.
- Apnea del sueño.
- Hidrocefalia no hipertensiva.
- Enfermedad restrictiva pulmonar.

6.4.5. Criterios de alta

Por la complejidad del cuadro, es importante que estos pacientes sean manejados en el INSN.

Sin embargo, si el paciente es residente en otra región diferente a Lima y por lo tanto a la familia le es difícil acudir semanalmente al INSN, podría buscarse la posibilidad de realizar el tratamiento en sus regiones correspondientes.

6.4.6. Pronóstico

- Se clasifican en dos formas según los siguientes criterios:⁷⁵
 - Edad de aparición.
 - Excreción de glicosaminoglicanos en orina mayor a 200 microgramos/ mg de creatinina.
- Las dos formas son:^{62,75}
 - Severa o rápidamente progresiva, las manifestaciones clínicas pueden darse entre los 2-3 años.
 - Leve o lentamente progresiva, cuyas manifestaciones clínicas pueden ser talla corta, síndrome del túnel carpiano, contractura de Dupuytren, displasia

de cadera. En adultos pueden desarrollar enfermedad valvular, apnea obstructiva del sueño y complicaciones pulmonares.

6.5. COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones de la MPS VI son las descritas anteriormente (6.1.1.) y que son la hidrocefalia, falla cardiorrespiratoria, síndrome del túnel carpiano, opacidad corneal.

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Al ser pacientes con patología compleja, desde su etiología, pronóstico y terapéutica será recomendable que la mayoría de ellos sean atendidos en esta Institución, salvo que no contemos con la especialidad que amerita la entidad.

6.7. PROCEDIMIENTO DE SOLICITUD Y TOMA DE MUESTRA

Ninguno

VII. RECOMENDACIONES

Se deberá realizar un seguimiento según el anexo 2, por lo que deberemos tener los siguientes indicadores.

1. Número de pacientes diagnosticados con MPS VI/ Número de pacientes en seguimiento por año.
2. Número de pacientes con MPS VI/ Número de pacientes en tratamiento con TRE.
3. Número de pacientes con MPS VI en TRE/ Número de pacientes con MPS VI en TRE y en seguimiento.
4. Número de pacientes con MPS VI que recibieron HSCT/ Número de pacientes con MPS VI.

Por otro lado, es importante tener presente que mientras precoz sea el diagnóstico, el tratamiento oportuno cambiará el pronóstico de la enfermedad, por lo que todos los médicos debemos conocer los signos/síntomas de aparición precoz (anexo 1)

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

MPS= mucopolisacaridosis.

TRE= Terapia de reemplazo enzimático.

ARSB= Arisulfatasa B

HSCT= Trasplante de células hematopoyéticas

GAGs= Glicosaminoglicanos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la elaboración del presente protocolo.

VIII. ANEXOS

Anexo 1. Edad de inicio de signos/síntomas en mucopolisacaridosis VI

Signos/síntomas	Edad de inicio	
	0-24 meses	>24 meses
Hernias	Nacimiento o primeros meses	
Manchas mongólicas de ubicación inusual y extensas	Nacimiento	
Hipersecreción/Infección de vías respiratorias altas	Primeros meses ~1 año	
Válvula cardíaca		< 5 años
Facies tosca	9-18 meses	2-4 años
Opacidad corneal	<15 meses	
Hepatoesplenomegalia	< 1 año	
Macrocefalia	RN- 1 año	
Displasia esquelética		2-4 años
Trastorno del sueño	Primer año	

Fuente: Traducido y modificado de Galimberti et al. 2017.

Anexo 2. Seguimiento de los pacientes con mucopolisacaridosis VI

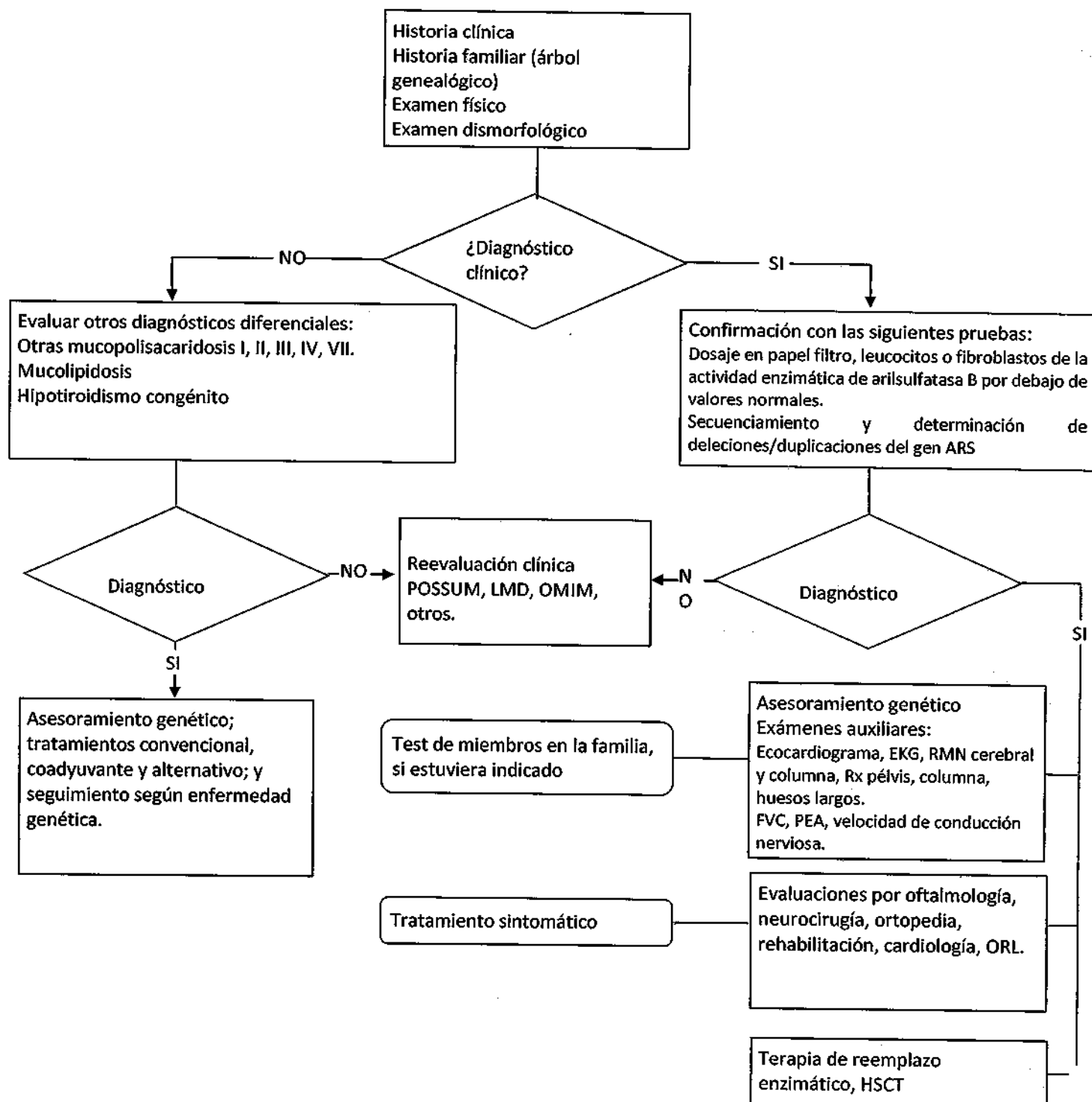
Características	Método de seguimiento (6-12 meses)
General	
Macrocefalia	Examen físico (antropometría)* historia familiar*
Facies tosca	Examen físico*
Irregular, dientes en forma de clavija	Examen físico*
Tejido gingival hiperplásico e hipertrófico	Examen físico*
Sistema Cardiovascular	
Hipertrofia ventricular izquierda y derecha	Ecocardiograma,* chest X-ray,* cardiac MRI,† CT scan†
Arritmia	Examen físico,* electrocardiograma,* Monitoreo Holter†
Falla cardíaca	Ecocardiograma,* electrocardiograma,* CT scan,† Imágenes metabólicas o de perfusión (Tomografía por emisión de positrones and TC con emisión de fotón único)†
Cambios en las válvulas mitral, aórtica, tricúspide y pulmonar	Ecocardiograma,* RMN cardíaca†
Hipertensión	Examen físico*
Sistema Nervioso	

Características	Método de seguimiento (6-12 meses)
Retraso del desarrollo psicomotor	Historia médica (hitos del desarrollo), *evaluación del neurodesarrollo y medición del coeficiente intelectual†
Intelectualidad	Evaluación del neurodesarrollo* y medición del coeficiente intelectual†
Alteraciones de la marcha	Evaluación de la postura sentado y parado, habilidad de la caminata (test de caminata de 6 minutos), RMN encéfalo y de articulación craneo-cervical†
Convulsiones	RMN encéfalo y de articulación craneo-cervical*, electroencefalograma†
Síndrome del tunel del Carpo	Velocidad de conducción nerviosa†
Ojos	
Baja visión y disminución del campo visual	Test de evaluación de agudeza visual, Biomicroscopia con lámpara de hendidura, Campo visual (automatizado pasivo y kinético)
Presión intraocular elevado	Tonometría*
Degeneración retinal	Fundoscopia, retinoscopia/refractometría, campo visual*, tomografía de la coherencia óptica,† electroretinograma†
Compromiso del nervio óptico (disco óptico edematoso, papiloedema, atrofia óptica)	Fundoscopia, ** campo visual, * tomografía de la coherencia óptica,† potenciales evocados visuales†
Opacidad corneal	Biomicroscopia con lámpara de hendidura
Sistema Musculoesquelético	
Cuello y miembros cortos	Examen físico (evaluación de ejes)*
Talla corta	Examen físico (evaluación de ejes)*
Artropatía, contracturas, aumento de volumen de articulaciones	Test de caminata de 6 minutos, *Medición del rango articular (hombros, codos, muñecas, rodillas, cadera) *
Displasia esquelética (v.gr. malformación de huesos del tarso, pelvis y cuerpos vertebrales)	Rayos X (columna, cadera, pelvis)*, radiografía†
Mano en garra	Examen físico*
Alteraciones de la columna vertebral (cifosis, escoliosis)	Evaluación de la postura sentado y parado, habilidad de la caminata (test de caminata de 6 minutos), * Extensión/flexión de columna cervical, * RMN de columna cervical, † rayos X de columna vertebral†
Orejas, nariz	
Lengua protruida	Examen físico

Características	Método de seguimiento (6-12 meses)
Otitis recurrentes	Historia médica (frecuencia de otitis),* exámenes otológicos y audiológicos*
Hipoacusia progresiva (conductiva y neurosensorial)	Exámenes otológicos y audiológicos*
Infecciones respiratorias altas recurrentes	Historia médica (frecuencia de infecciones respiratorias),* signos vitales(pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, Saturación de oxígeno)* espirometría para medir FVC*
Engrosamiento nasal y secreción traqueal	Examen de vía aérea*
Vía aérea	
Obstrucción de la vía aérea progresiva y traqueomalacia	Examen de vía aérea, hipertrofia de tonsilas y adenoides, deformidades de traquea *
Apnea del sueño	Estudio del sueño (Determinación del movimiento torácico y abdominal, pulsoximetría, frecuencia cardiaca; electrocardiograma)*
Piel	
Piel engrosada e hipoelástica	Examen físico*
Lesiones del color de marfil, papulas	Examen físico*
Manchas mongólicas	Examen físico*
Sistema gastrointestinal	
Hepatomegalia	Examen físico,* ultrasonografía abdominal,* RMN abdominal†
Esplenomegalia	Examen físico,* ultrasonografía abdominal,* RMN abdominal†
Obstrucción vesical	Ecografía Abdominal*
Diarrea crónica	Historia médica*
Hernia inguinal y/o umbilical	Examen físico*
Bienestar psicológico	
Pobre calidad de vida	Encuesta a pacientes,* cuestionarios de la calidad de vida de los pacientes (v.gr [CHAQ-DIS], [SF-36])†
*Indispensable, †Opcional, RMN=Resonancia magnética nuclear	

Fuente: Traducido y modificado de Akyol et al. 2019

Anexo 3. Diagnóstico de la mucopolisacaridosis VI



Anexo 4.

Consentimiento informado de la TRE con galsulfasa del paciente / padre o apoderado

Nombre del paciente: _____

Edad: _____ DNI: _____ Teléfono: _____

Yo _____

_____, identificado con DNI N° _____ en mi condición de (*) _____, con domicilio en _____

Declaro bajo juramento, conocer:

Que, con la finalidad de mejorar y/o recuperar la salud del paciente y teniendo conocimiento del alto costo del tratamiento con **GALSULFASA**, que será financiado por el Fondo Intangible Solidario de Salud, asumo el deber de cumplir estrictamente todas las indicaciones dadas por el equipo de profesionales responsable, así como el deber de exigir la administración del tratamiento propuesto de acuerdo con prescripción médica.

Además, los médicos tratantes, mediante una junta médica, podrían decidir su suspensión si durante el tratamiento por un año con TRE presentara:

- A. Deterioro o no mejoramiento de los parámetros clínicos primarios (test de caminata, test de subir escaleras).
- B. Desarrollo de complicaciones graves cuya mejoría sea improbable con la terapia de reemplazo enzimático (incluyendo reacciones severas asociadas a la infusión que no puedan controlarse por otros medios).
- C. Progresión a enfermedad terminal.
- D. Incumplimiento del paciente para acudir a la terapia de reemplazo enzimático o al seguimiento clínico multidisciplinario.
- E. Embarazo y lactancia.

Reafirmo lo expresado, en señal de lo cual firmo el presente documento en la ciudad de _____, a los _____ días de _____ del año 20____.

Firma

Huella digital

Médico-tratante

Firma, sello y huella digital

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Suarez-Guerrero JL., Gómez Higuera PJ., Arias Flórez JS., Contreras-García GA. Mucopolysaccharidosis: clinical features, diagnosis and management. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87:295–304. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.10.004.
2. Zhou J., Lin J., Leung WT., Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res*. 2020;9:1–9. doi: 10.5582/irdr.2020.01011.
3. OMIM Entry - # 253200 MUCOPOLYSACCHARIDOSIS, TYPE VI; MPS6. Available at: <https://omim.org/entry/253200> [accessed August 20, 2016].
4. DeLuca C., Brown JA., Shows TB. Lysosomal arylsulfatase deficiencies in humans: chromosome assignments for arylsulfatase A and B. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1979;76:1957–61. doi: 10.1073/pnas.76.4.1957.
5. Tomanin R., Karageorgos L., Zanetti A., et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Hum Mutat*. 2018;39:1788–802. doi: 10.1002/humu.23613.
6. Langereis EJ., Wagemans T., Kulik W., et al. A Multiplex Assay for the Diagnosis of Mucopolysaccharidoses and Mucopolipidoses. *PLoS ONE*. 2015;10. doi: 10.1371/journal.pone.0138622.
7. Paganini C., Costantini R., Superti-Furga A., Rossi A. Bone and connective tissue disorders caused by defects in glycosaminoglycan biosynthesis: a panoramic view. *FEBS J*. 2019;286:3008–32. doi: 10.1111/febs.14984.
8. Fidzianska E., Abramowicz T., Czartoryska B., Glogowska I., Gorska D., Rodo M. Assignment of the gene for human arylsulfatase B, ARSB, to chromosome region 5p11→5qter. *Cytogenet Genome Res*. 1984;38:150–1. doi: 10.1159/000132048.
9. Litjens T., Baker EG., Beckmann KR., Morris CP., Hopwood JJ., Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet*. 1989;82:67–8. doi: 10.1007/BF00288275.
10. Karageorgos L., Brooks DA., Pollard A., et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat*. 2007;28:897–903. doi: 10.1002/humu.20534.
11. Akyol MU., Alden TD., Amartino H., et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14:118. doi: 10.1186/s13023-019-1080-y.
12. Biffi A. Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy for Storage Disease: Current and New Indications. *Mol Ther*. 2017;25:1155–62. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.025.
13. Chen HH., Sawamoto K., Mason RW., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidoses; past, present, and future. *J Hum Genet*. 2019;64:1153–71. doi: 10.1038/s10038-019-0662-9.
14. Giugliani R., Villarreal MLS., Valdez CAA., et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol*. 2014;37:315–29.
15. Poswar F de O., Vairo F., Burin M., et al. Lysosomal diseases: Overview on current diagnosis and treatment. *Genet Mol Biol*. 2019;42:165–77. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0159.
16. Mardis ER. Next-Generation Sequencing Platforms. *Annu Rev Anal Chem*. 2013;6:287–303. doi: 10.1146/annurev-anchem-062012-092628.
17. Valayannopoulos V., Nicely H., Harmatz P., Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:5. doi: 10.1186/1750-1172-5-5.
18. Abarca Barriga H., Trubnykova M., Chávez Pastor M., La Serna J., Poterico JA. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. *Acta Médica Peru*. 2018;35(1):43–50.

19. Harmatz P., Shediach R. Mucopolysaccharidosis VI: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Front Biosci Landmark Ed.* 2017;22:385–406. doi: 10.2741/4490.
20. Labrijn-Marks I., Somers-Bolman GM., In 't Groen SLM., et al. Segmental and total uniparental isodisomy (UPID) as a disease mechanism in autosomal recessive lysosomal disorders: evidence from SNP arrays. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019;27:919–27. doi: 10.1038/s41431-019-0348-y.
21. Klein, Eva, Gallardo, Bertha, Chávez, Miguel, Abarca-Barriga, Hugo Atlas de dismorfología pediátrica. 1º Edición. Fondo Editorial del INSN; 2012.
22. Tebani A., Abily-Donval L., Schmitz-Afonso I., et al. Analysis of Mucopolysaccharidosis Type VI through Integrative Functional Metabolomics. *Int J Mol Sci.* 2019;20. doi: 10.3390/ijms20020446.
23. Alliston T. Chondroitin sulfate and growth factor signaling in the skeleton: Possible links to MPS VI. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3:129–38. doi: 10.3233/PRM-2010-0117.
24. Golda A., Jurecka A., Tyłki-Szymanska A. Cardiovascular manifestations of mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Int J Cardiol.* 2012;158:6–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.097.
25. Solanki GA., Alden TD., Burton BK., et al. A multinational, multidisciplinary consensus for the diagnosis and management of spinal cord compression among patients with mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2012;107:15–24. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.07.018.
26. White K., Kim T., Neufeld JA. Clinical assessment and treatment of carpal tunnel syndrome in the mucopolysaccharidoses. *J Pediatr Rehabil Med.* 2010;3:57–62. doi: 10.3233/PRM-2010-0103.
27. Borlot F., Arantes PR., Quaio CR., et al. New insights in mucopolysaccharidosis type VI: neurological perspective. *Brain Dev.* 2014;36:585–92. doi: 10.1016/j.braindev.2013.07.016.
28. Fahnehjelm KT., Ashworth JL., Pitz S., et al. Clinical guidelines for diagnosing and managing ocular manifestations in children with mucopolysaccharidosis. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2012;90:595–602. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02280.x.
29. Bianchi PM., Gaini R., Vitale S. ENT and mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr.* 2018;44:127. doi: 10.1186/s13052-018-0555-0.
30. Resnick JM., Whitley CB., Leonard AS., Krivit W., Snover DC. Light and electron microscopic features of the liver in mucopolysaccharidosis. *Hum Pathol.* 1994;25:276–86. doi: 10.1016/0046-8177(94)90200-3.
31. Khan SA., Peracha H., Ballhausen D., et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121:227–40. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.05.016.
32. Vairo FP e., Conboy E., Souza CFM de., et al. Diagnosis of Attenuated Mucopolysaccharidosis VI: Clinical, Biochemical, and Genetic Pitfalls. *Pediatrics.* 2018;142. doi: 10.1542/peds.2018-0658.
33. Al-Sannaa NA., Al-Abdulwahed HY., Al-Majed SI., Bouholaigah IH. The clinical and genetic Spectrum of Maroteaux-Lamy syndrome (Mucopolysaccharidosis VI) in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Community Genet.* 2018;9:65–70. doi: 10.1007/s12687-017-0329-1.
34. Colmenares-Bonilla D., Colin-Gonzalez C., Gonzalez-Segoviano A., Esquivel Garcia E., Vela-Huerta MM., Lopez-Gomez FG. Diagnosis of Mucopolysaccharidosis Based on History and Clinical Features: Evidence from the Bajío Region of Mexico. *Cureus.* n.d.;10. doi: 10.7759/cureus.3617.
35. Tomatsu S., Pitz S., Hampel U. Ophthalmological Findings in Mucopolysaccharidoses. *J Clin Med.* 2019;8. doi: 10.3390/jcm8091467.
36. Dabaj I., Gitiaux C., Avila-Smirnow D., et al. Diagnosis and Management of Carpal Tunnel Syndrome in Children with Mucopolysaccharidosis: A 10 Year Experience. *Diagn Basel Switz.* 2019;10. doi: 10.3390/diagnostics10010005.

37. Koehne T., Köhn A., Friedrich RE., et al. Differences in maxillomandibular morphology among patients with mucopolysaccharidoses I, II, III, IV and VI: a retrospective MRI study. *Clin Oral Investig.* 2018;22:1541–9. doi: 10.1007/s00784-017-2240-x.
38. Tulebayeva A., Sharipova M., Boranbayeva R. Respiratory Dysfunction in Children and Adolescents with Mucopolysaccharidosis Types I, II, IVA, and VI. *Diagn Basel Switz.* 2020;10. doi: 10.3390/diagnostics10020063.
39. Galimberti C., Madeo A., Di Rocco M., Fiumara A. Mucopolysaccharidoses: early diagnostic signs in infants and children. *Ital J Pediatr.* 2018;44:133. doi: 10.1186/s13052-018-0550-5.
40. Mimouni-Bloch A., Finezilber Y., Rothschild M., Raas-Rothschild A. Extensive Mongolian Spots and Lysosomal Storage Diseases. *J Pediatr.* 2016;170:333–e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.009.
41. POSSUMweb. n.d. Available at: <https://www.possum.net.au/> [accessed October 11, 2017].
42. The Phenomizer - Clinical Diagnostics with Similarity Searches in Ontologies. Available at: <http://compbio.charite.de/phenomizer/> [accessed October 11, 2017].
43. Face2Gene Library | London Medical Database (LMD) – The Genetics Resource. Available at: <http://suite.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/> [accessed October 11, 2017].
44. Hopwood JJ., Bate G., Kirkpatrick P. Galsulfase. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5:101–2. doi: 10.1038/nrd1962.
45. Galsulfase: arylsulfatase B, BM 102, recombinant human arylsulfatase B, recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase, rhASB. *Drugs RD.* 2005;6:312–5. doi: 10.2165/00126839-200506050-00008.
46. Galsulfase (Naglazyme). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016.
47. Giugliani R., Carvalho CG., Herber S., de Camargo Pinto LL. Recent Advances in Treatment Approaches of Mucopolysaccharidosis VI. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011;12:956–62. doi: 10.2174/138920111795542688.
48. Baldo BA. Enzymes approved for human therapy: indications, mechanisms and adverse effects. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther.* 2015;29:31–55. doi: 10.1007/s40259-015-0116-7.
49. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111–7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
50. Blanco I., Villaquirán C., Valera JL., et al. [Peak oxygen uptake during the six-minute walk test in diffuse interstitial lung disease and pulmonary hypertension]. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:122–8. doi: 10.1016/j.arbres.2009.12.005.
51. Vázquez-Gómez J., Castillo-Retamal M., Faundez-Casanova C., Carvalho RS de., Ramírez-Campillo R., Valdés-Badilla P. [An equation to predict maximum oxygen consumption from the six-minute walk test in healthy young adults]. *Rev Med Chil.* 2018;146:830–8. doi: 10.4067/s0034-98872018000700830.
52. Brunelli MJ., Atallah ÁN., da Silva EMK. Enzyme replacement therapy with galsulfase for mucopolysaccharidosis type VI. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD009806. doi: 10.1002/14651858.CD009806.pub2.
53. Parini R., Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. *Int J Mol Sci.* 2020;21. doi: 10.3390/ijms21082975.
54. Harmatz P., Ketteridge D., Giugliani R., et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase

- 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005;115:e681-689. doi: 10.1542/peds.2004-1023.
55. Harmatz P., Giugliani R., Schwartz I., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006;148:533-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.12.014.
56. Giugliani R., Lampe C., Guffon N., et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A*. 2014;164A:1953-64. doi: 10.1002/ajmg.a.36584.
57. Lin H-Y., Chuang C-K., Wang C-H., et al. Long-term galsulfase enzyme replacement therapy in Taiwanese mucopolysaccharidosis VI patients: A case series. *Mol Genet Metab Rep*. 2016;7:63-9. doi: 10.1016/j.ymgmr.2016.04.003.
58. Gomes DF., Gallo LG., Leite BF., Silva RB., da Silva EN. Clinical effectiveness of enzyme replacement therapy with galsulfase in mucopolysaccharidosis type VI treatment: Systematic review. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:66-76. doi: 10.1002/jimd.12028.
59. Bilginer Gurbuz B., Aypar E., Coskun T., et al. The effectiveness of enzyme replacement therapy on cardiac findings in patients with mucopolysaccharidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2019;32:1049-53. doi: 10.1515/jpem-2019-0293.
60. Harmatz P., Whitley CB., Waber L., et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr*. 2004;144:574-80. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.018.
61. Giugliani R., Harmatz P., Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. 2007;120:405-18. doi: 10.1542/peds.2006-2184.
62. Neufeld E., Muenzer J. 136: The Mucopolysaccharidoses. *The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. On line. McGraw-Hill; 2019.
63. Horovitz DDG., Magalhães TSPC., Acosta A., et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. *Mol Genet Metab*. 2013;109:62-9. doi: 10.1016/j.ymgme.2013.02.014.
64. Harmatz PR., Lampe C., Parini R., et al. Enzyme replacement therapy outcomes across the disease spectrum: Findings from the mucopolysaccharidosis VI Clinical Surveillance Program. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42:519-26. doi: 10.1002/jimd.12079.
65. Braunlin E., Rosenfeld H., Kampmann C., et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme®) therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36:385-94. doi: 10.1007/s10545-012-9481-2.
66. Stolk P., Willemen MJC., Leufkens HGM. Rare essentials: drugs for rare diseases as essential medicines. *Bull World Health Organ*. 2006;84:745-51. doi: 10.2471/blt.06.031518.
67. WHO | Are drugs for rare diseases "essential"? WHO. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/84/9/06-034447/en/> [accessed June 29, 2020].
68. Herskhovitz E., Young E., Rainer J., et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22:50-62. doi: 10.1023/a:1005447232027.
69. Wang C-C., Hwu W-L., Lin K-H. Long-term follow-up of a girl with Maroteaux-Lamy syndrome after bone marrow transplantation. *World J Pediatr WJP*. 2008;4:152-4. doi: 10.1007/s12519-008-0031-9.
70. Whitley CB., Utz JRJ. Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI): a single dose of galsulfase further reduces urine glycosaminoglycans after hematopoietic stem cell transplantation. *Mol Genet Metab*. 2010;101:346-8. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.07.015.

71. Turbeville S., Nicely H., Rizzo JD., et al. Clinical Outcomes following Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011;102:111–5. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.09.010.
72. Jester S., Larsson J., Eklund EA., et al. Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:134. doi: 10.1186/1750-1172-8-134.
73. Behfar M., Dehghani SS., Rostami T., Ghavamzadeh A., Hamidieh AA. Non-sibling hematopoietic stem cell transplantation using myeloablative conditioning regimen in children with Maroteaux-Lamy syndrome: A brief report. *Pediatr Transplant.* 2017;21. doi: 10.1111/petr.12981.
74. Stapleton M., Hoshina H., Sawamoto K., et al. Critical review of current MPS guidelines and management. *Mol Genet Metab.* 2019;126:238–45. doi: 10.1016/j.ymgme.2018.07.001.
75. Hendriksz CJ., Giugliani R., Harmatz P., et al. Design, baseline characteristics, and early findings of the MPS VI (mucopolysaccharidosis VI) Clinical Surveillance Program (CSP). *J Inherit Metab Dis.* 2013;36:373–84. doi: 10.1007/s10545-011-9410-9.

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO

.....
Dra. Milana Trubnykova
Médico Genetista
C.R.E. 812117 - R.N.E. 034313

Zimbra

mtrubnykova@insn.gob.pe

Fwd: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes Hunter y Maroteaux-Lamy

De : Hugo Hernan Abarca Barriga <habarca@insn.gob.pe> jue., 23 de jul. de 2020 14:59
Asunto : Fwd: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes Hunter y Maroteaux-Lamy 5 ficheros adjuntos
Para : Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>,
mtrubnykova <mtrubnykova@gmail.com>

Buenas tardes Doctora Trubnykova:
Adjunto al presente las tres guías aprobadas por la oficina de calidad.
En tal sentido, deberá ser enviada de manera regular para la correspondiente resolución
directoral.
Sin otro en particular, quedo de Usted,
Atentamente,

Hugo H. Abarca-Barriga*Médico-Genetista*

Servicio de Genética; Instituto Nacional de Salud del Niño

Av. Brasil N° 600

Lima-Perú

Teléfono: +51-1-3300066, Anexo 2370, 2372

Móvil: +51 979 301 172

De: "Alfonso Javier Chang Jara, BRENDA - OFICINA DE GESTION DE LA CALIDAD"
<achang@insn.gob.pe>

Para: "Hugo Hernan Abarca Barriga" <habarca@insn.gob.pe>

CC: "Carlos Luis Urbano Durand" <curbanod@insn.gob.pe>, "Javier Cardenas Arevalo"
<jcardenasa@insn.gob.pe>, "Ericka Peña Villareyes" <epena@insn.gob.pe>

Enviados: Jueves, 23 de Julio 2020 14:51:05

Asunto: Re: Guía Técnica del Diagnóstico de Discapacidad intelectual y de los síndromes
Hunter y Maroteaux-Lamy

Buenas tardes Dr. Abarca:

Las guías en mención ya contarían con el V°B° en relación a su estructura; posteriormente,
los documentos en mención ya estarían listos para su aprobación, mediante trámite regular.

Para lo cual, las versiones impresas deberán estar visadas en cada hoja por la Jefatura de
su Servicio; así mismo, la Jefatura de Departamento y la Dirección de Línea correspondiente,
deberán dejar constancia por escrito sobre su opinión favorable en el memorando
correspondiente; en el caso de las GT de MPS, también del Comité Farmacoterapéutico, para
agilizar el proceso de aprobación con resolución directoral.

Atentamente,

Zimbra:**mtrubnykova@insn.gob**

Medicamentos APROBADOS por el CFT

De : Omar Galdos Zegarra <ogaldos@insn.gob.pe>

lun., 10 de ago. de 2020 13:

Asunto : Medicamentos APROBADOS por el CFT**Para :** Milana Trubnykova <mtrubnykova@insn.gob.pe>Dra. Milana Trubnykova
Servicio de Genética

Buenas Tardes

Le envío la relación de medicamentos fuera de PNUME que solicitaron este año para su uso en la Institución y que luego de la evaluación por el Comité Fármaco Terapéutico fueron aprobados:

1- GALSULFASA	5 MG/ 5 ML FCO.
2- NITISINONA	10 MG TABLETA
3- LARONIDASA	2,9 MG/ 5 ML FCO.
4- HIDROXICOBALAMINA	1 MG/1 ML AMPOLLA
5- IDURSULFASA	6 MG /3 ML FCO.
6- AGALSIDASA BETA	35 MG FCO. EN POLVO

Atentamente

Dr. Omar Galdos Zegarra
Presidente del Comité Fármaco Terapéutico
