



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de la
cuantificación de la actividad enzimática
en leucocitos en comparación a su no
realización para confirmación
diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo
II en Colombia**

Octubre 2014

Reporte N° 95

Tabla de Contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	5
1. Introducción	9
2. Metodología.....	12
2.1. Problema de decisión	13
2.1.1 Población objetivo.....	13
2.1.2 Elección de alternativas	13
2.1.3 Desenlace	13
2.1.4 Pregunta de investigación económica.....	13
2.2 Horizonte temporal.....	13
2.3 Perspectiva	13
2.4 Tasa de descuento.....	14
2.5 Desenlaces y valoración	14
2.6 Costos.....	15
2.7 Modelo de decisión	18
2.8 Presentación de resultados.....	22
2.9 Interpretación de resultados	23
2.10 Análisis de incertidumbre.....	24
2.11 Conclusiones y discusión.....	26
Referencias bibliográficas.....	29
Anexo 1. Encuesta online.....	31

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Elizabeth Parody. Universidad Icesi.

César Augusto Guevara. Universidad Icesi

Andrés Felipe Aguirre. Centro de Estudios en Protección Social y Economía de la Salud.

Paula María Tello. Universidad Icesi

Agradecimientos

Los autores agradecen a Diego Alexander Martínez por el apoyo administrativo y la obtención de datos de costos para los dos modelos de evaluación económica. También agradecemos al Dr. Harry Pachajoa por su asesoría como genetista clínico y a los demás expertos clínicos que participaron en la encuesta online.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, en el marco del Convenio de asociación 1003 de 2013.

Conflictos de interés

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declararon los conflictos de intereses que, luego de ser evaluados, fueron considerados como no inhabilitantes para el desarrollo de este reporte, debido a que no ponen en riesgo la validez de los resultados presentados.

Declaración de independencia editorial

El Ministerio de Salud y Protección Social ha brindado acompañamiento a la elaboración del presente reporte garantizando con ello la aplicabilidad de su contenido al contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud. El desarrollo de esta evaluación, así como las conclusiones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente, transparente e imparcial por sus autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Parody E, Guevara C, Aguirre A, Tello P. Análisis de costo-efectividad de la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos para confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo II en Colombia. Bogotá D.C.: Universidad Icesi, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014

Lista de abreviaturas y siglas

ACE	Análisis de costo efectividad
AS	Análisis de sensibilidad
ASP	Análisis de sensibilidad probabilístico
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
DBS(driedblood spot)	Muestras secas en sangre total
EE	Evaluación económica
GAG	Glucosaminoglicanos.
GALNS	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa.
IDS	Iduronato 2 sulfato sulfatasa.
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
ISS	Instituto de Seguro Social
MPS	Mucopolisacaridosis
PIB	Producto interior bruto
POS	Plan Obligatorio de Salud
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TRE	Terapia de reemplazo enzimático
VP	Verdadero positivo
VN	Verdadero negativo

Resumen ejecutivo

Problema de decisión	En pacientes con sospecha clínica de mucopolisacaridosis (MPS) tipo II, ¿cuál es la costo-efectividad de la medición de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa (IDS) en leucocitos en comparación a no hacer la medición de la actividad enzimática para la confirmación diagnóstica de la entidad en un periodo inferior a un año?
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad.
Población objetivo	Pacientes con sospecha clínica de MPS tipo II.
Intervención y comparadores	<ul style="list-style-type: none"> Medición de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfatosulfatasa en leucocitos. No hacer la medición de la actividad enzimática.
Horizonte temporal	Se utilizó un horizonte temporal inferior a un año, que es el periodo en el cual se espera diferencias en los desenlaces asociados al uso de la cuantificación de la actividad enzimática IDS en leucocitos para confirmación diagnóstica de MPS tipo II.
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) financiado públicamente en Colombia.
Tasa de descuento	El horizonte temporal seleccionado para esta evaluación económica fue menor a un año, por lo tanto no se realizaron ajustes por tasa de descuento ni sobre los costos ni sobre los beneficios.
Estructura del modelo	Árbol de decisión.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Consulta a expertos clínicos. Datos de literatura.
Desenlaces y valoración	Por tratarse de una prueba diagnóstica cuyo fin principal es aportar

	información sobre la presencia o ausencia de la condición se consideró que el número de casos diagnosticados correctamente sea el desenlace de interés.
Costos incluidos	<p>Intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Costo de la cuantificación enzimática de IDS en leucocitos *Costo de la consulta con el genetista. <p>Comparador</p> <ul style="list-style-type: none"> *Costo de consultas a especialidades médicas. *Costo de pruebas diagnósticas. *Glucosaminoglicanos en orina.
Fuentes de datos de costos	<ul style="list-style-type: none"> -Solicitud laboratorios que hacen la prueba de cuantificación enzimática -Tarifario Instituto de Seguro Social (ISS) 2001 (más el 30%).
Resultados del caso base	<p>Cuantificar actividad enzimática IDS en leucocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Costo: \$66.785.750 *Efectividad: 100 casos diagnosticados correctamente. <p>No cuantificar actividad enzimática IDS en leucocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> *Costo: \$170.000.668 *Efectividad: 58 casos diagnosticados correctamente -Costo incremental: -(\$103.214.918) -Efectividad incremental: 42 casos <p>Razón costo-efectividad incremental: La cuantificación de actividad enzimática domina a no realizar cuantificación de actividad enzimática.</p>
Análisis de sensibilidad	El AS probabilístico confirma los resultados de los datos basales, en que la intervención fue menos costosa y más efectiva que el comparador. En la curva de aceptabilidad se evidencia también esta dominancia de la tecnología nueva en donde el porcentaje de iteraciones costo efectivas fue de 100% en todos los

	rangos de disposición a pagar en el contexto colombiano.
Conclusiones y discusión	La cuantificación de la actividad enzimática IDS es una tecnología dominante para la confirmación diagnóstica de MPS II comparado con no hacer la cuantificación de la actividad enzimática desde el punto de vista del SGSSS en Colombia.

1. Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), en el marco del Art. 6, Ley 1392 de 2010 que establece el deber de garantizar el acceso a tecnologías diagnósticas de enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, realizó un proceso extraordinario metodológico de actualización del POS, con el fin de dar cumplimiento al mismo e igualmente, en concordancia con el Programa de Corto y Mediano Plazo de la Mesa de Enfermedades Huérfanas que lidera el mismo MSPS. Este proceso contó con la participación de expertos especialistas delegados por las sociedades científicas y universidades del país, para validar en primera instancia las pruebas diagnósticas para las principales enfermedades huérfanas identificadas a partir del Censo preliminar, efectuado por la Cuenta de Alto Costo en el año 2013 y en una segunda parte, para valorar el orden de importancia para proceder a su evaluación. Igualmente participaron los delegados de asociaciones de usuarios de enfermedades huérfanas, quienes expresaron su preferencia en el orden de evaluación de las ayudas diagnósticas para este tipo de patologías.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su utilidad diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal. En particular, este análisis de costo-efectividad (ACE) de la medición de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa (IDS) en leucocitos en comparación con no hacer la medición de la actividad enzimática, para la confirmación diagnóstica de la mucopolisacaridosis (MPS) tipo II, contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema particular que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

Las MPS son un conjunto de enfermedades de almacenamiento lisosomal producidas por deficiencia en las enzimas necesarias para la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG). La acumulación de estos GAG produce alteraciones en diferentes sistemas del organismo.

Las MPS se clasifican según la enzima alterada pudiendo existir subclasificaciones dentro de un tipo específico. De acuerdo con la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10) las MPS se clasifican en MPS tipo I, II y MPS no especificadas. Estas últimas incluyen los tipos III, IV, VI, VII y IX. La MPS tipo II, conocida también como el síndrome de Hunter es producido por la deficiencia de la iduronato 2 sulfato sulfatasa (IDS) la cual conlleva a un depósito de heparán y dermatán sulfato. El gen que codifica dicha enzima se encuentra localizado en el cromosoma Xq28, en el que se han descrito más de 300 mutaciones de dicho gen. Aunque su patrón de transmisión es ligado al X se han reportado algunos casos en mujeres, con igual severidad. (Giugliani, y otros, 2014).

Este tipo es una de las MPS más frecuentes con prevalencia estimada de 1 en 140.000-156.000 nacidos vivos en Europa (Scarpa, y otros, 2011). En Estados Unidos la incidencia estimada es de 1 de cada 250.000 nacidos vivos (Maceira-Rozas & Atienza-Merino,

2006/2008). La incidencia estimada en América Latina está entre 0,69 y 1,19 por cada 100.000 nacidos vivos. (Giugliani, y otros, 2014)

En Colombia un estudio publicado por Gómez et al en el cual estudiaron la frecuencia en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá se encontró que la MPS II tenía una frecuencia de 0.45 casos x 1.000 nacidos vivos (Gómez, García-Robles, & Suarez-Obando, 2012). Barrera reportó 4 casos de MPS II durante el periodo 1987-2008 (Barrera-Avellaneda, Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas, 2009). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo en Colombia actualmente existen 46 casos de MPS (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, comunicación personal, 16 de septiembre de 2014).

La sobrevida del síndrome de Hunter varía dependiendo de la severidad de la enfermedad; los pacientes con fenotipo severo tienen una esperanza de vida de menos de dos décadas, mientras que los pacientes con MPS II de forma atenuada pueden sobrevivir hasta los 50 o 60 años (Scarpa, y otros, 2011).

Las manifestaciones clínicas de este trastorno son muy variables pudiendo incluir manifestaciones leves a severas según el nivel de actividad residual de la enzima. El espectro clínico abarca anomalías faciales, hepatoesplenomegalia, enfermedades valvulares, cardiomiopatía, cor pulmonale, disostosis, enanismo, compromiso neurocognitivo y sordera.

Dado el compromiso sistémico de la enfermedad, es necesario realizar el diagnóstico oportunamente con el fin de establecer los planes terapéuticos conducentes a minimizar el impacto de la enfermedad en el funcionamiento personal y social del paciente. No obstante, este diagnóstico suele retrasarse dado el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, la poca familiaridad del médico con esta condición y la presencia de manifestaciones clínicas leves en algunos pacientes.

El diagnóstico incluye la examinación de los factores clínicos, parámetros bioquímicos y características moleculares. El diagnóstico de MPS tipo II debe ser sospechado en todo niño con rasgos faciales toscos, hepatoesplenomegalia, alteraciones óseas y compromiso del sistema nervioso central. No obstante, estas manifestaciones pueden ser sutiles o similares a las exhibidas por otras enfermedades de depósito (vg. oligosacaridosis, esfingolipidosis y mucopolisidosis) razón por la cual se puede retrasar el diagnóstico (Burton & Giugliani, 2012), (Wraith, Scarpa, Beck, Bodamer, De Meirleir, & Guffon, 2008).

Ante la sospecha de una MPS se debe solicitar concentración de GAG en orina como prueba de tamizaje inicial. En caso de estar elevado se recomienda la determinación y cuantificación del GAG elevado con fines de guiar la cuantificación enzimática a solicitar. Dicha cuantificación de GAG (ie: heparan, dermatan, queratan) se puede realizar mediante cromatografía o electroforesis. Debido a que la concentración de GAG puede tener una alta proporción de falsos negativos se recomienda realizar siempre la medición enzimática

(Scarpa, y otros, 2011) (Burton & Giugliani, 2012) (Martin, y otros, 2008). Actualmente varios estudios han recomendado la muestras secas de sangre total (DBS, *driedblood spot*) como una prueba de tamizaje más confiable, de mayor accesibilidad que los GAG y que incluyen otros errores innatos del metabolismo (de Rezende, Pereira, & D'Almeida, 2014) (Tolun, y otros, 2012). En la actualidad la confirmación metabólica de la condición se hace mediante la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos, fibroblastos o plasma. Las pruebas moleculares se realizan fundamentalmente para fines de consejería genética y confirmación en aquellos casos donde el fenotipo sea dudoso con actividad enzimática residual o para confirmar estados de portadores (Scarpa, y otros, 2011) (Burton & Giugliani, 2012) (Martin, y otros, 2008).

El tratamiento para esta entidad requiere el reemplazo enzimático (TRE) y el abordaje de las múltiples complicaciones. Actualmente se dispone la iduronatosulfatasa recombinante humana la cual es administrada en infusiones semanales. En pacientes mayores de 5 años se ha encontrado disminución en la excreción de GAG en orina, disminución en la hepatomegalia y esplenomegalia, mejoría en la capacidad vital forzada y en la prueba de 6 minutos (da Silva, Strufaldi, Andriolo, & Silva) (Muenzer, y otros, 2006). Los efectos sobre pacientes con fenotipos severos y alteraciones cognitivas son menos claros. Además del reemplazo enzimático se requiere manejo por un equipo multidisciplinario para evaluar y tratar las diferentes complicaciones de dicha entidad.

Las MPS tienen un impacto importante en la salud y calidad de vida de los pacientes que la padecen. Igualmente por su carácter crónico y multisistémico, conlleva también a unos costos considerables para el sistema de salud y para la sociedad en general. En el Reino Unido, el costo medio por paciente año de la MPS financiado por el Sistema de Salud (hospitalarios y no hospitalarios) fue de 7.600 libras para niños y 11.900 libras para adultos (Wyatt, Henley, Anderson, Nikolaou, Stein, & al, 2012).

No se encontraron datos de costos publicados de esta enfermedad en Colombia; sin embargo es deseable contar con herramientas para la toma de decisiones en salud, como lo son las evaluaciones económicas (EE) en esta entidad en el contexto colombiano.

En este caso en particular, la realización de la cuantificación de actividad enzimática representa consumo de recursos en salud en comparación a la no realización de dicha cuantificación. No obstante, también supone que este procedimiento permitirá obtener unos beneficios representados en información clínica conducente a toma de decisiones en pacientes con MPS II especialmente para prescribir terapia de reemplazo enzimático (TRE).

En este sentido, el objetivo del presente trabajo es realizar una evaluación económica de la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos de la IDS comparado con no hacer la cuantificación de la actividad enzimática desde el punto de vista del Sistema General de Seguridad Social y Salud (SGSSS) de Colombia.

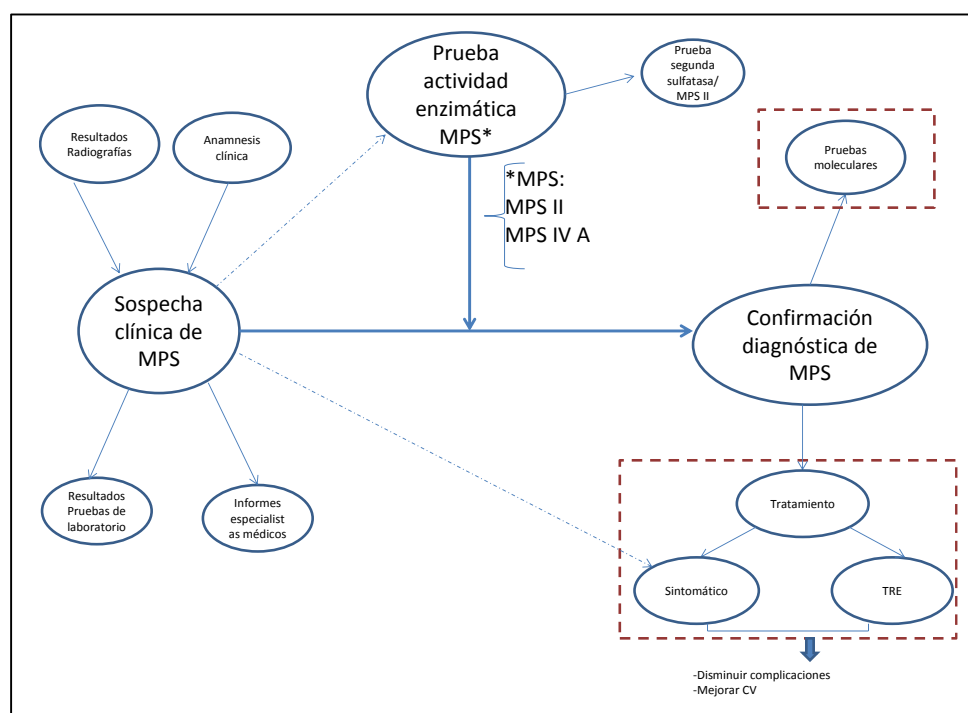
La evaluación se realizó por solicitud del Instituto de evaluación de Tecnología en Salud (IETS) de Colombia y se presenta siguiendo el manual metodológico y lineamientos de la presentación dados por la institución.

2. Metodología

Previo al planteamiento del problema de decisión para realizar la evaluación económica se realizó el diagrama de influencia, con el fin de tener un panorama general de los aspectos relacionados con las tecnologías evaluadas para MPS II. Este diagrama de influencia se validó con los actores claves que participaron en las reuniones Para esta validación y las demás reuniones previas, se realizó acta y se envió al IETS junto con el soporte de las reuniones.

A continuación se presenta el diagrama de influencia. Los recuadros en recuadro rojo indican que así sea una orientación derivada de la realización de la prueba actividad enzimática, no está incluida en la evaluación, por no ser objetivo del estudio.

Figura 1. Diagrama de influencia de pacientes con sospecha clínica de MPS.



2.1. Problema de decisión

2.1.1 Población objetivo

Pacientes de sexo masculino de cualquier edad con sospecha clínica de MPS II de cualquier severidad. Solamente se incluyen pacientes de sexo masculino por tratarse de una enfermedad ligada al X. No se realizó análisis por subgrupos por edad u otras características clínicas dado que no se encontró que alguna característica clínica o aspectos relacionados con la prueba diagnóstica en particular afectará los costos o los desenlaces.

2.1.2 Elección de alternativas

Intervención

Cuantificación de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa (IDS) en leucocitos.

Comparadores

El comparador es la no realización de la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos. En este caso, dada la necesidad de realizar el diagnóstico en un escenario en el cual no se puede realizar dicha cuantificación la estrategia diagnóstica más habitual reportada en la literatura y validada por expertos clínicos consiste en: realización de consultas especializadas, imágenes diagnósticas, exámenes de laboratorio y la cuantificación de GAG en orina.

2.1.3 Desenlace

Número de casos diagnosticados correctamente con MPS tipo II.

2.1.4 Pregunta de investigación económica

La pregunta de investigación en formato PICOT sería:

En pacientes con sospecha clínica de mucopolisacaridosis (MPS) tipo II, ¿cuál es la costo-efectividad de la medición de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa (IDS) en leucocitos en comparación a no hacer la medición de la actividad enzimática para la confirmación diagnóstica de la entidad en un periodo inferior a un año?

2.2 Horizonte temporal

Se utilizó un horizonte temporal inferior a un año, que es el periodo en el cual se espera diferencias en los desenlaces asociados al uso de la cuantificación de la actividad enzimática IDS en leucocitos para confirmación diagnóstica de MPS tipo II.

2.3 Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica para la realización de estudios de evaluación económica del IETS, se empleó la perspectiva del SGSSS.

2.4 Tasa de descuento

El horizonte temporal seleccionado para esta evaluación económica fue menor a un año, por lo tanto no se realizaron ajustes por tasa de descuento ni sobre los costos ni sobre los beneficios.

2.5 Desenlaces y valoración

Aunque en la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en salud del IETS recomienda usar como desenlace en salud los años de vida ajustados por calidad (AVAC), en el presente estudio no se estimaron estos desenlaces por no disponer de información de utilidades para su cálculo.

Se consideró como medida de desenlace en salud número de casos diagnosticados correctamente. Se entiende como caso diagnosticado correctamente a la sumatoria de los verdaderos positivos y los verdaderos negativos. Se consideró que a pesar de ser un desenlace intermedio, por tratarse de una evaluación económica de pruebas diagnósticas la razón principal de esta es el aporte de información para la toma de decisiones clínicas. Para calcular estos valores se utilizó una cohorte hipotética de 100 pacientes con las características del caso base. Debido a la ausencia de datos relacionados con la prevalencia de la enfermedad en pacientes con sospecha clínica de MPS II se procedió a realizar consulta al grupo de expertos.

Para la medición de este desenlace se procedió, conforme a las recomendaciones de la guía metodológica, a solicitar al grupo clínico las estimaciones puntuales y rangos de sensibilidad y especificidad para cada una de las alternativas diagnósticas debido a la ausencia de estos datos derivadas de estudios de validez diagnóstica. Dado que la cuantificación de actividad enzimática en leucocitos es el patrón de oro y define en sí misma la enfermedad se le atribuyó una sensibilidad y especificidad del 100%. Igualmente dada la ausencia de datos en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad agregados del examen físico, para clínicos, imágenes diagnósticas y GAG en orina; se procedió a solicitar a 17 genetistas clínicos mediante encuesta electrónica estos datos. En el anexo 1 se presenta las preguntas de la encuesta.

El número de casos diagnosticados correctamente para cada una de las alternativas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Casos diagnosticados correctamente de MPS II para las dos tecnologías evaluadas en una cohorte hipotética de 100 pacientes con sospecha de MPS II para una probabilidad preprueba de 70 %

Parámetro	Intervención (cuantificación actividad enzimática IDS)	Comparador (No cuantificación actividad enzimática IDS)
Verdadero positivo (VP)	70	32
Falso negativo (FN)	0	38
Falso positivo (FP)	0	6
Verdadero negativo (VN)	30	24
Total casos diagnosticados	100	56

correctamente (VP+VN)		
------------------------------	--	--

2.6 Costos

Identificación de los recursos

Como la perspectiva del estudio es la del SGSS solo se tuvo en cuenta los recursos directos sanitarios del sistema de salud.

Para la identificación de los recursos asociados a la tecnologías, inicialmente se buscó en las guías de diagnóstico de la MPS (Giugliani, y otros, 2014), (Guelbert, Amartino, Arberas, Bayb, Fainboim, & al, 2011) y posteriormente esta información se validó con los genetistas clínicos a través de la encuesta online con el fin de conocer la utilización de estos recursos en la práctica clínica habitual en el contexto colombiano.

Las preguntas de la encuesta relacionadas con los recursos estuvieron principalmente orientadas al grupo que no se le realiza la prueba de la actividad enzimática, es decir a qué especialistas clínicos derivan al paciente con sospecha clínica de MPS y qué procedimientos diagnósticos se les realiza.

De acuerdo a esta información y lo revisado en la literatura, se consideró que los costos relacionados con la tecnología actual son: consultas al médico especialista, procedimientos diagnósticos (no confirmatorios) y la prueba de GAG en orina (tabla 2).

Para la tecnología nueva se consideró los costos de la cuantificación de la actividad enzimática, consulta con el genetista y la cuantificación enzimática de una segunda arilsulfatasa (arilsulfatasa B) (tabla 3).

Medición de los recursos

Una vez identificados los recursos se asignó la cantidad para cada uno. Se asumió que dichos recursos, para fines diagnósticos se hacen una sola vez.

La cantidad de especialistas clínicos que un paciente con sospecha clínica de MPS visita con fines diagnósticos, se obtuvo de un estudio de diagnóstico de MPS realizado en Brasil, con un total de 113 pacientes (Vieira, y otros, 2008). En este estudio, un paciente con sospecha de MPS consultó en promedio 4,7 especialidades clínicas antes de realizar el diagnóstico. No obstante ese número de especialidades consultadas oscilaron entre 1 y 11 especialidades diferentes.

La cantidad de los procedimientos se obtuvo de la encuesta online, para ello se preguntó a los genetistas cuáles procedimientos envía con fines diagnósticos. Como se presentó mucha variabilidad en la respuesta se consideró una cantidad para el caso base y dos escenarios (mínimo y máximo) para el análisis de sensibilidad.

Para establecer estas cantidades en estos tres escenarios se consideró los siguientes criterios:

- Se realizó un listado de las tecnologías que se encontraron en la literatura.

- Se le solicitó a los genetistas clínicos que indicaran cuales pruebas solicitaban para el diagnóstico de la MPS en un escenario en donde no fuera factible la realización de cuantificación de actividad enzimática.
- Con esta información se estableció tres escenarios para las cantidades de los procedimientos:
 - Escenario de costo base. Se incluyeron aquellos procedimientos diagnósticos que más del 50% de los genetistas solicitan al menos al 60% de los pacientes.
 - Escenario de costo mínimo: Se incluyeron aquellos procedimientos diagnósticos que por lo menos el 50% de los genetistas solicitaban en el 100% de todos los pacientes. Al ser mayor cantidad de genetistas y los procedimientos deberían ser para todos los pacientes, los costos serían menores.
 - Escenario de costo máximo: Se incluyeron aquellos procedimientos diagnósticos que son solicitados al menos por un genetista. Con este criterio se incorporarían una mayor cantidad de procedimientos por lo que los costos serían mayores.

Valoración de recursos

A continuación se describe por cada alternativa evaluada los procedimientos con su respectiva información para el cálculo de costo total. Los costos están expresados en pesos colombianos (\$COP) a septiembre de 2014.

El valor total de cada recurso es igual a su cantidad (Q) por el valor unitario (p). El valor total de los procedimientos corresponde a la sumatoria de los valores totales de cada recurso.

En la tabla 2 se detalla los recursos de la tecnología actual (para el caso base) y en la tabla 3 los recursos para la tecnología nueva.

Tabla 2. Valoración de recursos para la alternativa de no realización de cuantificación de actividad enzimática en leucocitos

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso*	Valor unitario (\$COP)	Valor total (\$COP)
870001/870004	Rx de cráneo y silla turca	1	NA	53.541	53.541
871010/871020	Rx de columna cervical y torácica	1	NA	61.880	61.880
873206	Rx de manos	1	NA	19.149	19.149
871121	Rx de toráx	1	NA	26.858	26.858

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso*	Valor unitario (\$COP)	Valor total (\$COP)
873002	Rx de huesos largos	1	NA	90.357	90.357
879111	Tomografía computarizada (TAC) cerebral	1	NA	126.159	126.159
883101	Resonancia magnética (RM) cerebral	1	NA	475.846	475.846
883301	RM de tórax	1	NA	475.846	475.846
893812	Saturometría	1	NA	13.130	13.130
M24116	Estudio funcional respiratorio	1	NA	55.803	55.803
891702	Polisomnografía	1	NA	553.859	553.859
895101	Electrocardiograma	1	NA	17.726	17.726
881231	Ecocardiograma	1	NA	215.131	215.131
891508	Velocidad de conducción	1	NA	94.770	94.770
930860	Electromiografía	1	NA	28.600	28.600
	Punción lumbar con medición de presión en líquido cefalorraquídeo	1	NA	11.119	11.119
873002	Mapeo óseo	1	NA	90.357	90.357
954103	Audiometría	1	NA	13.780	13.780
954302	Impedanciometría	1	NA	9.328	9.328
	Costo total valor máximo	19		2'433.233	2'433.233

*NA: No aplica. Los costos son calculados por unidad (cantidad) y en el modelo se multiplicó por 100 asumiendo una cohorte hipotética de 100 pacientes

Tabla 3. Valoración de recursos para la alternativa de realización de cuantificación de actividad enzimática en leucocitos

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso*	Valor unitario (\$COP)	Valor total (\$COP)
	Cuantificación actividad enzimática IDS	1	NA	458.306	458.306
	Cuantificación actividad enzimática arilsulfatasa B	1	NA	177.025	177.025
	Consulta genetista clínico	2	NA	16.263	32.526

*NA: No aplica. Los costos son calculados por unidad (cantidad) y en el modelo se multiplicó por 100 asumiendo una cohorte hipotética de 100 pacientes

Se asumió que para la nueva tecnología el paciente necesita ir dos veces al genetista clínico, en una le envían la prueba y en la otra visita es para entrega de los resultados.

Búsqueda de costos para procedimientos

Los costos de los recursos identificados fueron obtenidos de diferentes fuentes:

- Para las pruebas de cuantificación enzimática y GAG de orina se solicitó los costos a 6 laboratorios donde inicialmente pensamos que se realizan estas pruebas; de estos respondieron 3, pero uno de ellos realiza la cuantificación de la enzima IDS en DBS, por lo tanto no se consideró. Como además del costo se solicitó a los laboratorios el número de pruebas realizadas en el último año, se realizó un promedio ponderado del costo para la cuantificación enzimática y el GAG en orina.
- Los costos de los procedimientos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS) se obtuvieron del Tarifario ISS 2001 (tarifario) con un ajuste del 30% conforme a las recomendaciones del manual metodológico.
- El costo de la consulta médica especializada también se obtuvo del tarifario ISS 2001 con un ajuste del 30%.

2.7 Modelo de decisión

Por tratarse de un horizonte temporal corto, sin eventos recurrentes y sin interacción entre individuos el modelo de decisión que se consideró más apropiado por la tecnología evaluada y los desenlaces empleados fue un árbol de decisión. Dicho modelo fue presentado a los diferentes grupos de interés para comentarios y validación. La constancia

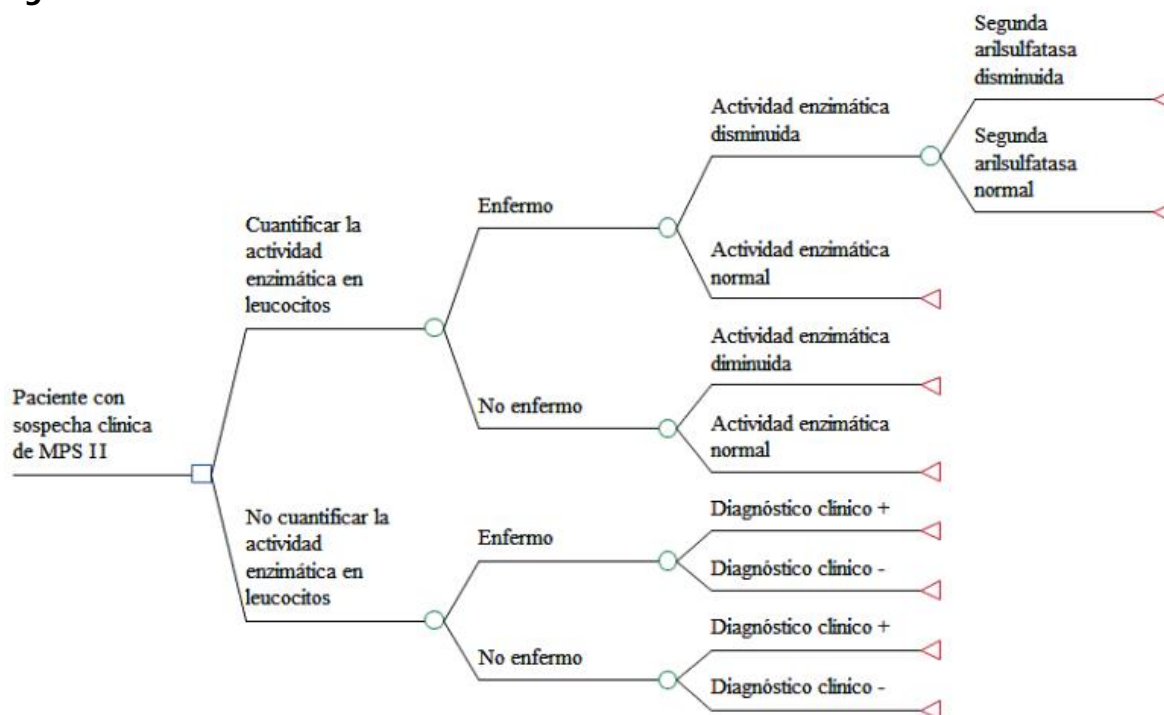
de lo anterior puede ser encontrada en los soportes de participación que acompañan a esta evaluación.

Para la realización del modelo se empleó el software Treeage. El modelo se evaluó usando una simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones.

En la figura 2 se presenta el modelo de decisión. En la tabla 4 se muestra los valores del caso base. Se asumieron los siguientes supuestos para el modelo:

- No se consideró los costos de consulta con médico general, puesto que diagnóstico definitivo lo realiza un médico genetista y para el soporte diagnóstico se derivan a otras especialidades médicas (ej., neurólogo, neumólogo...). En el caso que el paciente requiera ir al médico general, no sería con fines diagnósticos sino para derivación a otros especialistas, en ese caso suponemos que sería igual para ambas intervenciones.
- No hay complicaciones para ninguna de las dos opciones evaluadas.
- Todos los pacientes se realizan los procedimientos diagnósticos solicitados en su totalidad.
- La técnica para cuantificación de la actividad enzimática es igual para todos los pacientes.
- El total de las muestras se encuentran en adecuadas condiciones para su procesamiento.
- Los datos de sensibilidad y especificidad de la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos es de 100% y se asume que no presentan variabilidad.
- Se consideró que la probabilidad de encontrar una segunda arilsulfatasa disminuida es del 1% según lo reportado por expertos clínicos.

Figura 2. Modelo de decisión



La interpretación de la estructura del modelo es la siguiente:

- Un paciente con sospecha clínica de MPS II, a quien se le puede solicitar la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos, puede tener la enfermedad ("Enfermo") o no tener la enfermedad ("No enfermo").
- En caso de tener la enfermedad y tener la actividad enzimática disminuida que confirma esta se debe hacer una segunda arilsulfatasa para descartar una deficiencia múltiple de sulfatasas.
- En caso de tener la enfermedad (« Enfermo »), tener la actividad enzimática en leucocitos disminuida y la actividad enzimática de la arilsulfatasa está disminuida se trata de una deficiencia múltiple de sulfatasas.
- En caso de tener la enfermedad (« Enfermo »), tener la actividad enzimática en leucocitos disminuida y la segunda arilsulfatasa está normal corresponde a una MPS II. Es decir un caso diagnosticado correctamente.
- Si el paciente está enfermo pero la actividad enzimática es normal se trata de un falso negativo.
- En caso que el paciente no tenga la MPS II (« No enfermo ») y la actividad enzimática este disminuida se trata de un falso positivo.

- En caso que el paciente no tenga la MPS II (« no enfermo ») y la actividad enzimática este normal se trata de un verdadero negativo. Es decir un caso diagnosticado correctamente.
- Un paciente con sospecha clínica de MPS II, a quien no se le solicita la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos, puede tener la enfermedad ("Enfermo") o no tener la enfermedad ("No enfermo").
- En caso de tener la enfermedad y el abordaje clínico confirma se trata de un caso de MPS II. Es decir un caso diagnosticado correctamente.
- En caso de tener la enfermedad (« Enfermo »), y el abordaje clínico afirme que no tiene la enfermedad se trata de un falso negativo. No cuenta como caso diagnosticado correctamente.
- En caso que el paciente no tenga la MPS II (« No enfermo ») y el abordaje clínico afirme que la tiene se trata de un falso positivo. No cuenta como caso diagnosticado correctamente.
- En caso que el paciente no tenga la MPS II (« no enfermo ») y el abordaje clínico afirme que no tiene la enfermedad se trata de un verdadero negativo. Es decir un caso diagnosticado correctamente.

El número de casos correctamente diagnosticados para cada iteración fueron obtenidos así:

Verdadero positivo= $[p(\text{Enfermo}|\text{sospecha clínica de MPS II}) \times \text{Sensibilidad de la prueba}] \times 100$
 Verdadero negativo= $[1 - p(\text{Enfermo}|\text{sospecha clínica de MPS II}) \times \text{Especificidad de la prueba}] \times 100$.

Tabla 4. Valor del caso base, distribuciones de probabilidad y parámetros de distribuciones empleadas para las variables del modelo

Variable	Distribución utilizada	Valor caso base	Parámetros de la distribución	Fuente
Probabilidad de enfermedad en paciente con sospecha clínica de MPS II.	Triangular	0,7	Min =0,3 Más probable = 0,7 Max: =1	Consulta a expertos
Sensibilidad de la alternativa no realizar cuantificación de actividad enzimática.	Triangular	0,45	Min =0,05 Más probable = 0,45 Max: =0.9	Consulta a expertos
Especificidad de la alternativa no realizar cuantificación de actividad enzimática.	Triangular	0,8	Min=0,67 Más probable=	Consulta a expertos

Variable	Distribución utilizada	Valor caso base	Parámetros de la distribución	Fuente
			0,80 Max=0,95	
Número de consultas especialistas	Poisson	4,7	Lambda= 4.7	(Vieira, y otros, 2008)
Costo consulta especialista clínico	Gamma	32.526	alfa = 400,15 Lambda= 0,0123	Tarifario ISS 2001 (+30%)
Costo de procedimientos	Triangular	1.566.201	Min =814.099 Más probable= 1.566.201 Max=2.433.233	Tarifario ISS 2001 (+30%)
Costo de GAG en orina	Gamma	130.733	alfa = 20,44 lambda= 0,0002	Consulta a instituciones de salud /investigación

Dado que se trabajó con una cohorte hipotética no se emplearon técnicas para manejo de datos censurados, sesgados o faltantes (missing). Por esta misma razón no se realizó agrupamiento de datos (pooling data). Por tratarse de un árbol de decisión no se realizó correcciones de mitad de ciclo.

Dado que no se establecieron subgrupos de pacientes no se realizó evaluación de la heterogeneidad, La incertidumbre fue manejada mediante un análisis de sensibilidad probabilístico.

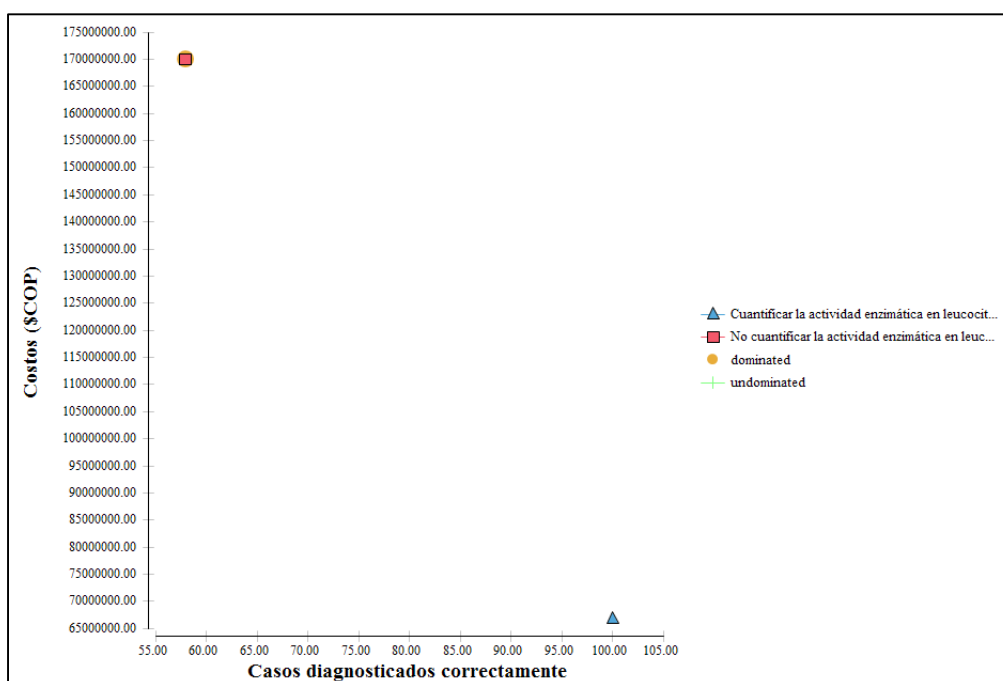
2.8 Presentación de resultados

A continuación se presentan los resultados del caso base de la evaluación económica. En la tabla 5 se presentan los resultados de la razón costo-efectividad incremental y en la figura 3 se presenta el plano costo efectividad incremental.

Tabla 5. Resultados del caso base

Alternativas	Costo \$	Costo incremental	No. Casos diagnosticados correctamente	No diagnósticos incremental	RICE
No cuantificar actividad enzimática IDS	170.000.668		58		
Cuantificar la actividad enzimática IDS	66.785.750	(103.214.917 - 66.785.750)	100	42	Dominante

Figura 3. Plano costo-efectividad incremental



2.9 Interpretación de resultados

Tal y como se aprecia en la tabla 5 y en la figura 3, cuantificar la actividad enzimática en leucocitos es menos costosa que el comparador (en este caso, no cuantificar la actividad enzimática; aproximadamente 2,3 veces menos). También es más efectiva dado que diagnostica correctamente a 100 pacientes de la cohorte hipotética. En este sentido cuantificar la actividad enzimática es una alternativa dominante y menor a 1 PIB per cápita.

Por cada caso adicional diagnosticado correctamente con la cuantificación de la actividad enzimática IDS en leucocitos hay un ahorro de \$2.543.409 comparado con no hacer la cuantificación de la actividad enzimática desde el punto de vista del SGSS en Colombia.

2.10 Análisis de incertidumbre

Como se expuso anteriormente no se realizó AS con la tasa de descuento porque en el presente modelo no aplica el ajuste por descuento.

Las variables del modelo sometidas a AS probabilístico con sus correspondientes distribuciones y parámetros se muestran en la tabla 4. La tabla 6 muestra los resultados de la simulación de MonteCarlo. Las figuras 4 y 5 representan el AS probabilístico y la curva de aceptabilidad para disponibilidades a pagar entre 1 y 3 producto interior bruto (PIB) per cápita para el año 2013.

Tabla 6. Resultados de la simulación de Monte Carlo para el análisis de sensibilidad probabilístico de las dos tecnologías evaluadas

Alternativas	Costo medio (Desviación estándar)	Costo incremental	No. Casos diagnosticados correctamente (Desviación estándar)	No. Casos diagnosticados correctamente incremental	RCEI
No cuantificar actividad enzimática IDS	170.000.668 (32.194.739)		57,93 (12,89)		
Cuantificar la actividad enzimática IDS	66.785.751 (161.179)	- (103.214.917)	100 (0,0)	42,07	Dominante

Figura 4. Resultados de la simulación de MonteCarlo para las alternativas diagnósticas de MPS II

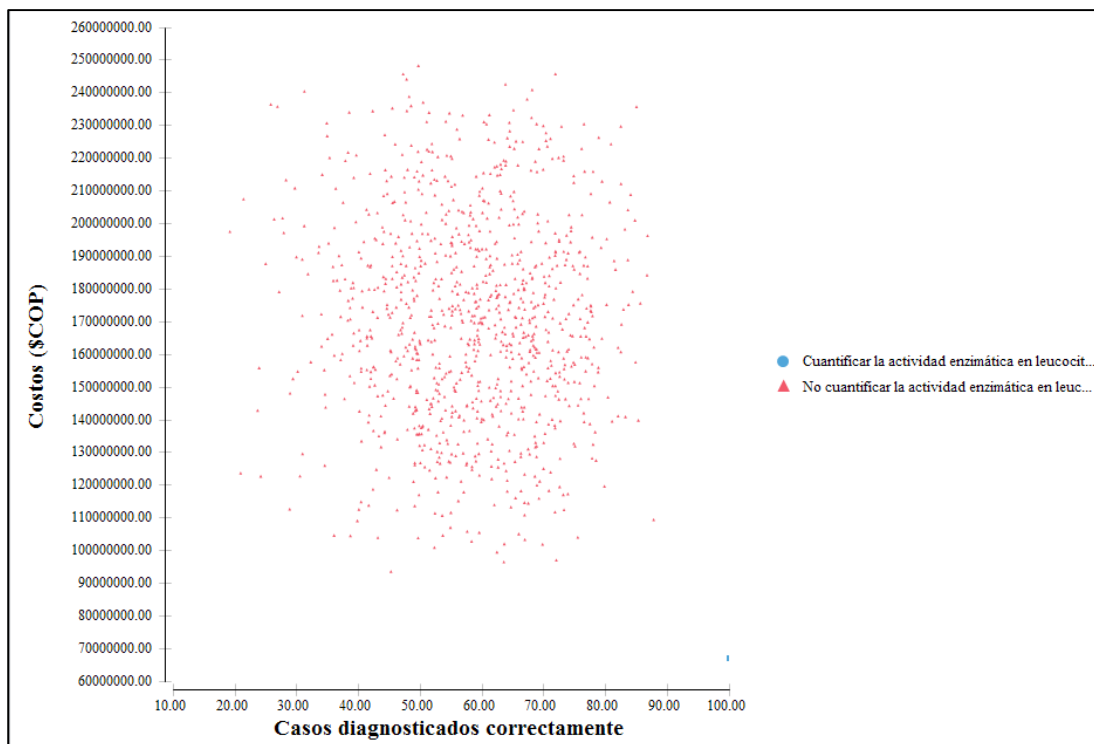
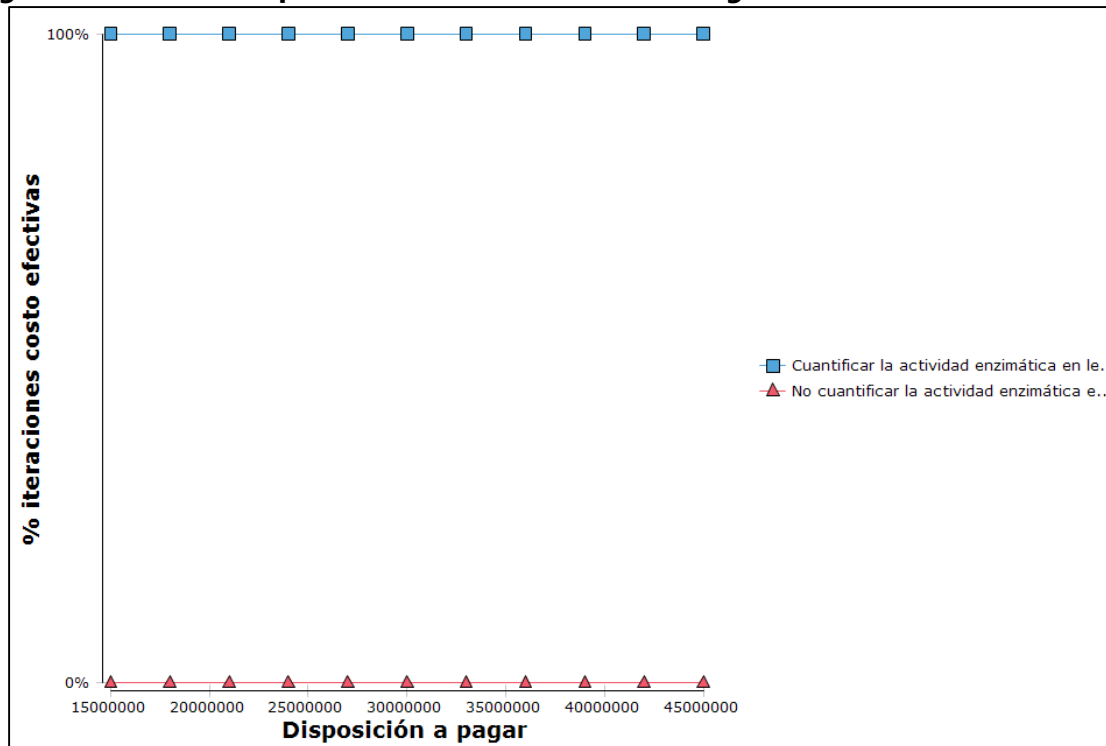


Figura 5. Curva de aceptabilidad de las alternativas diagnósticas de MPS II.



2.11 Conclusiones y discusión

La evaluación económica permiten concluir que la cuantificación de la actividad enzimática de la IDS en leucocitos para confirmación diagnóstica de la MPS II es una tecnología dominante y robusta comparada con la adopción de una estrategia que incluya diferentes interconsultas, procedimientos diagnósticos y cuantificación de GAG en orina para las diferentes disposiciones a pagar desde el punto de vista del SGSS financiado públicamente de Colombia. Lastimosamente no existen estudios similares realizados en nuestro medio que permitan contrastar los resultados.

A pesar de ser un desenlace válido, el uso de número de casos diagnosticados correctamente tiene limitaciones. Las dos alternativas proporcionan información adicional que va más allá de la mera confirmación diagnóstica. En este orden de ideas es importante mencionar que la cuantificación de actividad enzimática no solo proporciona la certeza diagnóstica necesaria para la eventual prescripción de terapia de reemplazo enzimático sino que apoyaría fuertemente la necesidad de diagnóstico molecular en busca de mutaciones. Su principal limitante es que no aporta ninguna información adicional sobre complicaciones de la enfermedad como si lo haría la adopción de una estrategia de no cuantificación basada en detección de complicaciones mediante múltiples interconsultas, exámenes de laboratorio e imágenes incluyendo los GAG en orina.

La principal limitación del GAG en orina es la posibilidad de falsos positivos y negativos en el diagnóstico, lo cual tendría repercusiones significativas para el paciente y su familia al

igual que para el sistema de salud ante una eventual instauración de terapia sustitutiva en un paciente sin dichas condiciones.

No obstante, la estrategia de no cuantificación de actividad enzimática descrita anteriormente, aporta valiosa información sobre la presencia y severidad de complicaciones en los diferentes sistemas, condición necesaria también en el abordaje terapéutico de estos pacientes. Esa necesidad de disminuir la incertidumbre diagnóstica en la no cuantificación enzimática es el factor que resulta en un incremento significativo de los costos. Podría decirse entonces que la introducción de terapia de reemplazo enzimático y la mayor realización de pruebas moleculares con fines de consejería ha obligado a aumentar los niveles de certidumbre diagnóstica como requisito para su eventual prescripción y realización.

Se podría argumentar que otra estrategia de no cuantificación podría ser solamente la valoración médica por genetista y la solicitud de GAG en orina. Aunque dicha alternativa se consideró inicialmente por parte del grupo evaluador varios factores influyeron en su no inclusión. El primero es que los GAG en orina no son consideradas pruebas diagnósticas sino de tamizaje. En efecto ningún flujograma diagnóstico les considera como estrategia diagnóstica (Scarpa, y otros, 2011) (Wraith, Scarpa, Beck, Bodamer, De Meirleir, & Guffon, 2008). El segundo factor es que su alta proporción de falsos negativos (pudiendo llegar hasta el 50 a 75% según la técnica, edad y forma de recolección de muestras) le hacen una herramienta con muy baja sensibilidad para la certeza diagnóstica que se requiere para la prescripción de terapia de reemplazo enzimático, diagnóstico molecular y consejería genética. El tercer factor es que la práctica habitual diagnóstica, avalada por expertos clínicos, en escenarios en los cuales no hay disponibilidad de la enzima incluye la valoración de varias especialidades, la determinación de GAG en orina y la solicitud de paraclínicos e imágenes diagnósticas adicionales (ver documento sobre efectividad y seguridad de la cuantificación de actividad enzimática en leucocitos, IETS).

En relación a los costos de la prueba, la oferta en Colombia de la medición de actividad enzimática podría considerarse como un oligopolio dado que solo existen dos instituciones que procesan dichas muestras. A pesar de esta característica sus costos no son significativamente mayores que otras pruebas de laboratorio especializadas. No obstante pueden existir factores que distorsionan dicho mercado, especialmente la transferencia de estos costos a presupuestos destinados para proyectos de investigación o la realización de estas pruebas por parte de empresas farmacéuticas. Aunque no conocemos estudios que sustenten esta apreciación, la financiación de esta tecnología por el SGSSS podría eventualmente inducir demanda o transferir a cuentas de salud con lo cual podrían existir fluctuaciones en el precio de mercado. Este comportamiento fue evidenciado en la pobre variabilidad de los costos de la tecnología en el ASP.

Otra consideración, surgida en las discusiones con los actores claves está relacionada con la población objetivo. Los flujogramas diagnósticos típicamente indican la cuantificación enzimática en pacientes con niveles de GAG en orina aumentados, dando la opción de buscar otra MPS en pacientes con GAG normales (Scarpa, y otros, 2011). Esta consideración diagnóstica eventualmente podría disminuir el número de pacientes susceptibles de beneficiarse de la tecnología. No obstante, la evaluación consideró a todos los pacientes con sospecha clínica de MPS independiente de su nivel de GAG en orina. Lo

anterior es plenamente justificado en que los GAG son pruebas de tamizaje con una alta proporción de falsos negativos que pueden ascender hasta el 50% según la edad o técnica empleada en su determinación (Scarpa, y otros, 2011) (Wraith, Scarpa, Beck, Bodamer, De Meirleir, & Guffon, 2008).

Este estudio presenta algunas limitaciones para considerar. La principal limitación fue la calidad de la información para realizar la evaluación económica. La falta de estudios sobre cantidad de recursos empleados, validez diagnóstica de estrategias como el examen físico, imágenes diagnósticas y exámenes paraclínicos diferentes a la cuantificación enzimática son una limitante para este estudio. A pesar que se utilizó la consulta a expertos como una estrategia para obtención de información la muy baja prevalencia de estas entidades, aún en consulta de genetistas clínicos, conlleva a dificultades en la estimación de probabilidades. Lo anterior se reflejó en el amplio rango obtenido de las diferentes estimaciones para los parámetros del modelo. Factores tales como la experiencia pueden jugar un papel fundamental en la estimación de la probabilidad preprueba para las diferentes alternativas diagnósticas. En este orden de ideas se considera necesario realizar investigaciones conducentes a estimar prevalencia de las MPS en pacientes con sospecha, cuantificación y valoración de recursos empleados en la atención de estos pacientes y la medición de utilidades, calidad y expectativa de vida en estas condiciones en nuestro medio con el fin de calcular desenlaces finales centrados en el paciente.

El uso de la tecnología no plantea mayores retos éticos por si misma por tratarse de una tecnología de fácil obtención de muestras con mínimos o nulos riesgos para el paciente. Su principal reto ético radica en el consentimiento para la realización de este en pacientes mayores de edad con déficit cognitivo en cuyo caso se puede solicitar al tutor legal de este.

Por último se pueden realizar algunas consideraciones relacionadas con la equidad. Por tratarse de una tecnología por fuera del plan de beneficios, en algunos casos puede representar un gasto de bolsillo para los pacientes. Esto plantea una potencial barrera para aquellas personas con pobre capacidad de pago. Por otra parte, el procesamiento de las muestras en nuestro país se realiza solamente en Bogotá por lo cual pueden existir barreras de acceso para aquellas zonas apartadas del centro de nuestro país. En este sentido, la inclusión dentro del plan de beneficios y el desarrollo de un sistema de transporte de muestra basado en papel filtro podrían mitigar parcialmente estas barreras.

Referencias bibliográficas

- Baehner, F., Schmiedeskamp, C., Krummenauer, F., Miebach, E., Bajbouj, M., Whybra, C., et al. (2005). Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis*, 28(6), 1011-1017.
- Barrera-Avellaneda, L. (2009). Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc*, 33(128), 377-394.
- Barrera-Avellaneda, L. (2009). Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc Exactas Fis Nat*, 33, 377-394.
- Burton, B., & Giugliani, R. (2012). Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *European Journal of Pediatrics*, 171(4), 631-639.
- da Silva, E., Strufaldi, M., Andriolo, R., & Silva, L. (n.d.). Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD008185.
- de Rezende, M. M., Pereira, V., & D'Almeida, V. (2014). Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots - A fluorimetric assay. *Clin Biochem*.
- Giugliani, R., Villareal, M., CA, V., Hawilou, A., Guelbert, N., Garzón, L., et al. (2014). Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol*, 315-29.
- Gómez, A., Garcia-Robles, R., & Suarez-Obando, F. (2012). Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridoses y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. *Biomédica*, 2, 602-609.
- Guelbert, N., Amartino, H., Arberas, C., Bayb, L., Fainboim, A., & al, e. (2011). Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo II o enfermedad de Hunter. *Arch Argent Pediatr*, 175-81.
- Hendriksz, C., Lavery, C., Coker, M., Ucar, S., Jain, M., Bell, L., et al. (2014). Burden of disease in patients with Morquio A Syndrome: Results from an international patient-reported outcomes survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(32), 1-8.
- Lee, N., Cho, S., Maeng, S., Jeon, T., Sohn, Y., Kim, S., et al. (2012). Clinical, radiologic, and genetic features of Korean patients with mucopolysaccharidosis IVA. *Korean J Pediatr*, 55(11), 430-437.
- Maceira-Rozas, M., & Atienza-Merino, G. (2006/2008). *Detección precoz de mucopolisacaridoses y oligosacaridoses en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Martin, R., Beck, M., Eng, C., Giugliani, R., Harmatz, P., Muñoz, V., et al. (2008). Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). *Pediatrics*, 121(2), 121-133.

- Muenzer, J., Wraith, J., Beck, M., Giugliani, R., Harmatz, P., Eng, C., et al. (2006). A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med*, 8(8), 465-473.
- Nelson, J. (1997). Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*, 101(3), 355-358.
- Nelson, J., Crowhurst, J., Carey, B., & Greed, L. (2003). Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*, 123A(3), 310-313.
- Scarpa, M., Almássy, Z., Beck, M., Bodamer, O., Bruce, I., De Meirleir, L., et al. (2011). Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*, 7(6).
- Tolun, A., Graham, C., Shi, Q., Sista, R., Wang, T., Eckhardt, A., et al. (2012). A novel fluorometric enzyme analysis method for Hunter syndrome using dried blood spots. *Mol Genet Metab*, 105(3), 519-521.
- Vieira, T., Schwartz, I., Munoz, V., Pinto, L., Steiner, C., Ribeiro, M., et al. (2008). Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Gen*, 1741-7.
- Wraith, J., Scarpa, M., Beck, M., Bodamer, O., De Meirleir, L., & Guffon, N. (2008). Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *European Journal of Pediatrics*, 167(3):267-77, *European Journal of Pediatrics*, 167(3), 267-277.
- Wyatt, K., Henley, W., Anderson, L., Nikolaou, V., Stein, K., & al, e. (2012). *The effectiveness and cost of enzyme replacement and substrate reduction therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders*. Reino Unido: Health Technol Assess.

Anexo 1. Encuesta online

MUCOPOLISACARIDOSIS

1. PREGUNTAS CLÍNICAS

1. En su práctica clínica habitual de 100 pacientes con sospecha clínica de MPS y con GAG en orina aumentados, ¿cuántos casos son diagnosticados finalmente como?(*)

CASOS

MPS II

MPS IV A

2. ¿Qué porcentaje de pacientes con diagnóstico confirmado MPS y GAG en orina alterados tienen la cuantificación enzimática disminuida?(*)

% PACIENTES

MPS II

MPS IV A

3. ¿En qué porcentaje de pacientes con la enfermedad se puede realizar el diagnóstico con valoración clínica especializada (vg. examen físico, interconsultas, imágenes diagnósticas) solamente, sin incluir la cuantificación de la actividad enzimática? (verdaderos positivos de la valoración clínica especializada)(*)

% PACIENTES

MPS II

MPS IV A

4. ¿En qué porcentaje de pacientes sin la enfermedad se pueden diagnosticar erróneamente solo con valoración clínica especializada (vg. examen físico, interconsultas, imágenes diagnósticas)? (falsos positivos de la valoración clínica especializada)(*)

% PACIENTES

MPS II

MPS IV A

2. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTAL/EVALUACION ECONÓMICA

Cuantificación actividad enzimática para confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis (MPS) II y IV-A para pacientes con sospecha clínica de la entidad.

5. Actualmente la cuantificación enzimática de MPS II y IV A no está incluida en el POS. Asumiendo que se incluyeran estas pruebas en el POS ¿cuál sería el porcentaje de uso estimado de esta prueba en pacientes con sospecha clínica y GAG en orina aumentados para cada uno de estos años?(*)

	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3
cuantificación enzimática I2S	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
cuantificación enzimática G6S	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

6. En su práctica clínica, ¿a qué porcentaje de pacientes con confirmación diagnóstica de MPS II, se les realiza la prueba de una segunda sulfatasa (arilsulfatasa A o B), para confirmar que el déficit enzimático es solo de la I2S (Hunter)?(*)

% PACIENTES

MPS II

7. En su práctica clínica, ¿a qué porcentaje de pacientes con confirmación diagnóstica de MPS IV A, se les realiza la prueba de una segunda enzima, para confirmar que el déficit enzimático es solo de la G6S (Morquio)?(*)

% PACIENTES

MPS IV A

8. Especifique qué otras pruebas realiza para confirmar si hay múltiples deficiencias enzimáticas(*)

PRUEBAS

MPS II

MPS IV A

9. Para los pacientes con sospecha clínica de MPS II o IV-A, SIN confirmación diagnóstica (sin cuantificación de actividad enzimática) en quiénes no se pueda hacer la prueba de actividad enzimática ¿Qué especialidades médicas interconsultaría con el fin de apoyar o realizar el diagnóstico? (*)

MPS II MPS IV A

Pediatra ☐

Genetista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurólogo pediatra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neurólogo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuropsiquiatra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oftalmólogo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neumólogo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otorrinolaringólogo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cardiólogo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fisiatra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortopedista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Internista	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. En caso de requerir interconsultar otras especialidades especifique cuáles? (*)



11. Para los pacientes con sospecha clínica de MPS II o IV-A, SIN confirmación diagnóstica (déficit actividad enzimática) ¿Qué pruebas se realiza con el fin de apoyar o realizar el diagnóstico? (*)

	MPS II	MPS IV A
Radiografía de cráneo y silla turca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rx de columna	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rx de manos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rx de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rx de huesos largos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tomografía computarizada (TAC) cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TAC de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Resonancia magnética (RM) cerebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RM de tórax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saturometría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Estudio funcional respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Polisomnografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Electrocardiograma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ecocardiograma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Electrorretinograma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Velocidad de conducción	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Electromiografía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Punción lumbar con medición de presión en LCR	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Mapeo óseo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Medición de la amplitud de la movilidad articular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otoscopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Audiometría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Timpanometría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Impedanciometría	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

12. En caso de requerir otras pruebas para apoyar o realizar el diagnóstico, especifique cuáles: (*)