



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Análisis de costo-efectividad de la
cuantificación de la actividad enzimática
en leucocitos comparado con no hacer la
cuantificación de la actividad enzimática
para confirmación diagnóstica de
mucopolisacaridosis tipo IVA en Colombia**

Octubre 2014

Reporte N° 96

Tabla de Contenido

Lista de abreviaturas y siglas.....	5
1. Introducción	8
2. Metodología.....	10
2.1. Problema de decisión	11
2.1.1 Población objetivo.....	11
2.1.2 Elección de alternativas	11
2.1.3 Desenlace.....	11
2.1.4 Pregunta de investigación económica.....	11
2.2 Horizonte temporal.....	11
2.3 Perspectiva	11
2.4 Tasa de descuento.....	11
2.5 Desenlaces y valoración	12
2.6 Costos.....	13
2.7 Modelo de decisión	16
2.8 Presentación de resultados.....	19
2.9 Interpretación de resultados	20
2.10 Análisis de incertidumbre.....	21
2.11 Conclusiones y discusión.....	23
Referencias bibliográficas.....	26
Anexo 1. Encuesta online.....	27

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 IVA 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 Costo Efectividad
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
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
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 investigación	En pacientes con sospecha clínica de mucopolisacaridosis (MPS) tipo IVA, ¿cuál es la razón costo-efectividad de la medición de la actividad enzimática de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos en comparación a no hacer la medición de la actividad enzimática para la confirmación diagnóstica de la entidad?
Tipo de evaluación económica	Análisis de costo-efectividad.
Población objetivo	Pacientes con sospecha clínica de MPS tipo IVA.
Intervención y comparadores	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la actividad enzimática de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos (GALNS) • No hacer la medición de la actividad enzimática
Horizonte temporal	3 meses. 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 IVA.
Perspectiva	Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) financiado públicamente en Colombia.
Tasa de descuento	No aplica para costos ni desenlaces, puesto que el horizonte temporal es inferior a un año
Estructura del modelo	Árbol de decisión.
Fuentes de datos de efectividad y seguridad	Consulta a expertos clínicos. Datos de la 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 sea el desenlace de interés.
Costos incluidos	Intervención: *Costo de la cuantificación actividad enzimática GALNS *Costo de la consulta con el genetista

	Comparador *Costo de consultas a especialidades médicas *Costo de pruebas diagnósticas *GAG en orina
Fuentes de datos de costos	Solicitud laboratorios que hacen la prueba de cuantificación enzimática Tarifario Instituto de Seguro Social (ISS) 2001 (más el 30%)
Resultados del caso base	Cuantificar actividad enzimática GALNS en leucocitos: *Costo: \$33.489.607 *Efectividad: 100 casos diagnosticados correctamente No cuantificar actividad enzimática GALNS en leucocitos: *Costo: \$132.654.620 *Efectividad: 80 casos diagnosticados correctamente -Costo incremental: -(\$99.165.014) -efectividad incremental: 20 casos Razón costo-efectividad incremental: La cuantificación de la actividad enzimática de GALNS dominó la no cuantificación de la actividad enzimática de GALNS en leucocitos.
Análisis de sensibilidad probabilístico (ASP)	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.
Discusión	La cuantificación de la actividad enzimática GALNS es una tecnología dominante para la confirmación diagnóstica de MPS IVA 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 galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos en comparación a no hacer la medición de la actividad enzimática para la confirmación diagnóstica de la mucopolisacaridosis (MPS) tipo IVA, 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.

La MPS tipo IVA o enfermedad de Morquio es producida por la deficiencia de la enzima galactosamina 6 sulfato sulfatasa (GALNS) lo cual conlleva a una acumulación de queratán sulfato y condroitín 6 sulfato. El gen que codifica dicha enzima se encuentra localizado en el locus 16q24.3. Su patrón de transmisión es autosómica recesiva y se han descrito más de 150 mutaciones del gen (Hendriksz, y otros, 2014)(17).

Según los estudios internacionales, esta condición es considerada como una enfermedad ultra rara. Baehner et al reportaron una incidencia de 0.38 por 100.000 nacidos vivos en Alemania (18). Por su parte, Nelson reportó una incidencia de 1 por 76.000 nacidos vivos en el norte de Irlanda y de 1 en 640.000 en Australia (19)(20). Los estudios realizados en Colombia muestran una incidencia de 0.68 casos x 100.000 nacidos vivos(4). Barrera detectó 37 casos de MPS IVA en el periodo 1987-2008 (21). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo existen actualmente en nuestro país 15 personas con diagnóstico de MPS IV.

Al igual que todas las MPS, las manifestaciones clínicas de esta enfermedad dependerán del nivel de actividad enzimática. Típicamente, estos pacientes presentan manifestaciones al año de edad especialmente en el esqueleto y articulaciones. Estas alteraciones incluyen talla baja con tronco y cuello pequeños, genu valgo, displasia de cadera, hiper movilidad articular, pectumcarinatum, alteraciones en columna vertebral tales como la displasia

espondiloepifisiaria y el aplanamiento vertebral (platispondilia) son frecuentes los cuales pueden llevar a inestabilidad de la articulación atlanto-axoidea y compresión medular. El compromiso medular puede llevar a alteraciones pulmonares restrictivas. Las múltiples disostosis son también un rasgo de la enfermedad. Estas alteraciones esqueléticas llevan al paciente al uso obligado de sillas de ruedas entre la segunda y tercera década de la vida. En las vías respiratorias puede existir traqueomalacia o estenosis traqueal. Otras manifestaciones incluyen opacidades corneales, hepatoesplenomegalia, compromiso valvular cardíaco, hipoacusia e hipoplasia del esmalte.

La expectativa de vida de estos pacientes depende de la severidad de las complicaciones. En casos muy severos usualmente fallecen en la tercera o cuarta década de la vida por compromiso respiratorio. Los pacientes con manifestaciones leves usualmente sobreviven hasta la séptima década de la vida.

Se debe sospechar el diagnóstico de MPS tipo IVA especialmente en niños que muestran alteraciones esqueléticas difusas. Al igual que sucede con las otras MPS, se puede determinar y cuantificar la cantidad de GAG en orina el cual puede guiar la solicitud de la actividad enzimática respectiva. Esta última es considerada la prueba de oro para la confirmación de la entidad.

Al igual que las demás MPS, el tratamiento se centra en el abordaje multidisciplinario de las complicaciones y en el reemplazo enzimático. Actualmente se dispone de la elosulfatasa alfa como terapia de reemplazo enzimático (TRE) específica para pacientes con esta entidad.

Las MPS tienen un impacto importante en la salud y calidad de vida de los pacientes que la padecen y al tener un manejo multi-sistémico y ser una enfermedad crónica, 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(13).

No se encontró 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.

Por lo anterior se realizó el presente estudio cuyo objetivo es evaluar la razón costo-efectividad de la cuantificación de la actividad enzimática de la GALNS en leucocitos para la confirmación diagnóstica de MPS tipo IVA comparado con no hacer la cuantificación enzimática desde el punto de vista del SGSSS de Colombia.

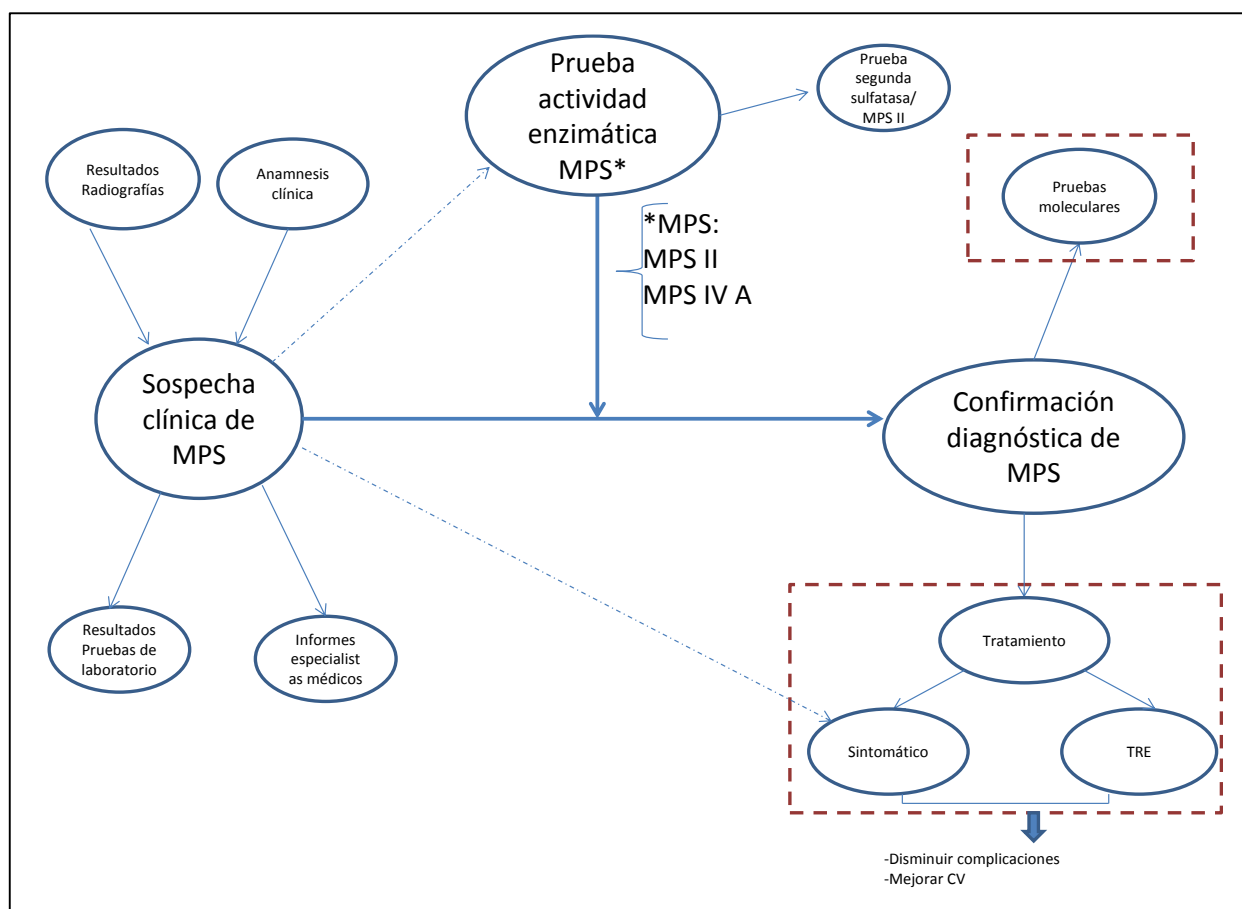
Esta evaluación se realizó por solicitud del Instituto de evaluación de Tecnología en Salud (IETS) de Colombia y se presenta siguiendo el manual metodológico y lineamientos de la presentación dados por la institución.

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 los dos tipos de MPS en cuestión (II y IVA). Este diagrama de influencia se validó inicialmente con un genetista clínico (que forma parte del equipo metodológico de esta evaluación) y posteriormente se socializó y validó con los actores claves de este proyecto.

En la figura de la página 13 se presentó este diagrama de influencia que también aplica para el caso de pacientes con sospecha clínica de MPS IVA, excepto en la solicitud de una segunda aril sulfatasa, tal como se representa en la figura 1.

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



2.1. Problema de decisión

2.1.1 Población objetivo

Pacientes de cualquier edad con sospecha clínica de MPS IVA de cualquier severidad. 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 afectarán los costos o los desenlaces.

2.1.2 Elección de alternativas

Intervención

Cuantificación de la actividad enzimática de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa (GALNS) 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 IVA.

2.1.4 Pregunta de investigación económica

¿Cuál es la razón costo-efectividad de la cuantificación de actividad de GALNS en leucocitos comparado con la no realización de actividad enzimática de GALNS en leucocitos para pacientes con sospecha de MPS IVA?

2.2 Horizonte temporal

Se utilizó un horizonte temporal de 3 meses, que es el periodo en el cual se espera diferencias en los desenlaces asociados al uso de la cuantificación de la actividad enzimática GALNS para confirmación diagnóstica de MPS tipo IVA.

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 recomiendan usar como desenlace en salud los años de vida ajustados por calidad (AVAC), en el presente estudio no se estimó este desenlace 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 IVA 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.

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

Tabla 1. Número de casos correctamente diagnosticados por cada una de las alternativas en pacientes con sospecha clínica de MPS IVA con una probabilidad preprueba de 83 %

Parámetro	Intervención (cuantificación actividad enzimática GALNS)	Comparador (No cuantificación actividad enzimática)
Verdadero positivo (VP)	83	66
Falso negativo (FN)	0	17
Falso positivo (FP)	0	4
Verdadero negativo (VN)	17	13
Total casos diagnosticados correctamente (VP+VN)	100	79

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.

Dada la ausencia de una guía diagnóstica para MPS IVA se procedió a solicitar mediante encuesta electrónica cuales serían los recursos que emplean en escenarios en los cuales no puede solicitar la cuantificación enzimática para realizar el diagnóstico de MPS IVA 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).

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 alternativa de no cuantificación de actividad enzimática en leucocitos para MPS IVA

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
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)	1	NA	475.846	475.846

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso*	Valor unitario (\$COP)	Valor total (\$COP)
	cerebral				
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		13.780	13.780
954302	Impedanciometría	1		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 alternativa de cuantificación de actividad enzimática en leucocitos para MPS IVA

Procedimientos					
CUPS (si aplica)	Intervención o procedimiento	Cantidad total	% de uso	Valor unitario	Valor total
	Cuantificación actividad	1	NA	302.386	302.386

	enzimática IDS				
	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 en la última reunión que se realizó con ellos. En dicha reunión se presentó y explicó el modelo de decisión y la enmarcación del modelo. No hubo comentarios por parte de los asistentes a la reunión; sin embargo se envió el acta y la presentación a todos los actores claves, y tampoco hubo observaciones sobre el modelo. La constancia de lo anterior puede ser encontrada en los soportes de participación que acompañan a esta evaluación.

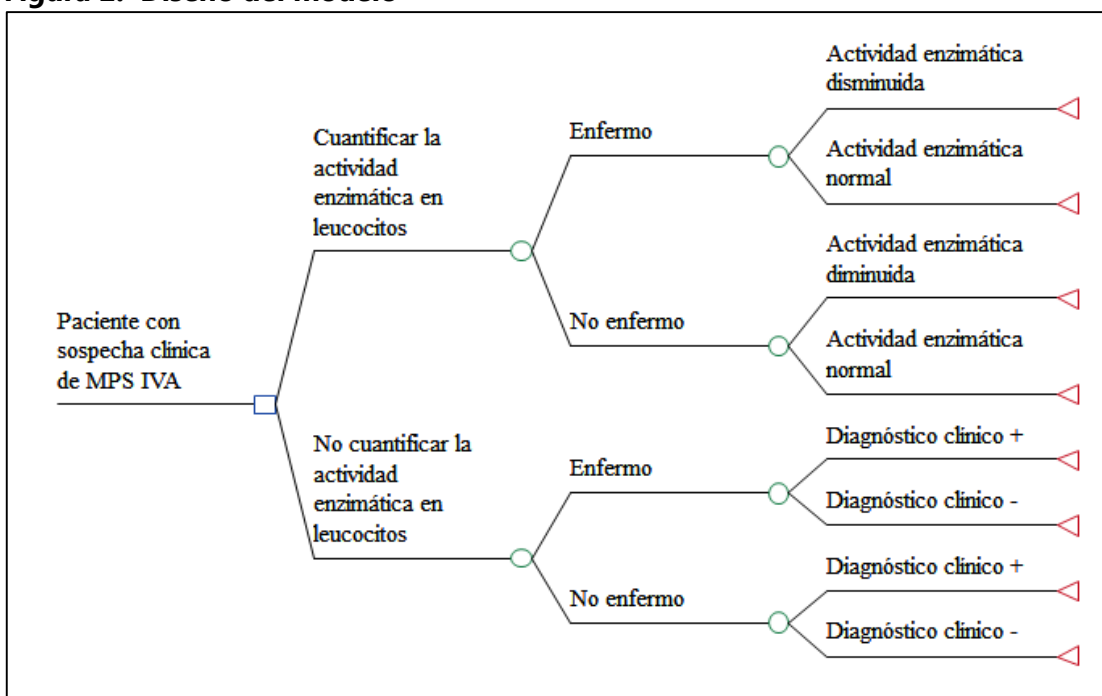
Para la realización del modelo se empleó el software Treeage. El modelo se evaluó usando una simulación de Monte Carlo con 10.000 iteraciones.

En la Figura 2 se presenta el modelo de decisión. En la Tabla 4 se muestra los valores del caso base. Se realizó los siguientes supuestos para el modelo

- 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.

Figura 2. Diseño del modelo



La interpretación de la estructura del modelo es la siguiente:

- Un paciente con sospecha clínica de MPS IVA, 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 (« Enfermo »), tener la actividad enzimática en leucocitos disminuida y la segunda arilsulfatasa está normal corresponde a una MPS IVA. 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 IVA (« No enfermo ») y la actividad enzimática este disminuida se trata de un falso positivo.

- En caso que el paciente no tenga la MPS IVA (« 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 IVA, 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 IVA. 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 IVA (« 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 IVA (« 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 diagnosticados correctamente para cada iteración fue obtenido así:

Verdadero positivo= $[p(\text{Enfermo}|\text{sospecha clínica de MPS IVA}) \times \text{Sensibilidad de la prueba}] \times 100$

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

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 IVA	Triangular	0,83	Min =0,5 Más probable = 0,83 Max: =1	Consulta a expertos
Sensibilidad de la alternativa no realizar cuantificación de actividad enzimática	Triangular	0,45	Min =0,44 Más probable = 0,80 Max: =0.95	Consulta a expertos
Especificidad de la alternativa no realizar cuantificación de actividad enzimática	Triangular	0,78	Min=0,70 Más probable= 0,78 Max=0,95	Consulta a expertos

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	931.918	Min=215.969 Más probable = 931.918 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

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.

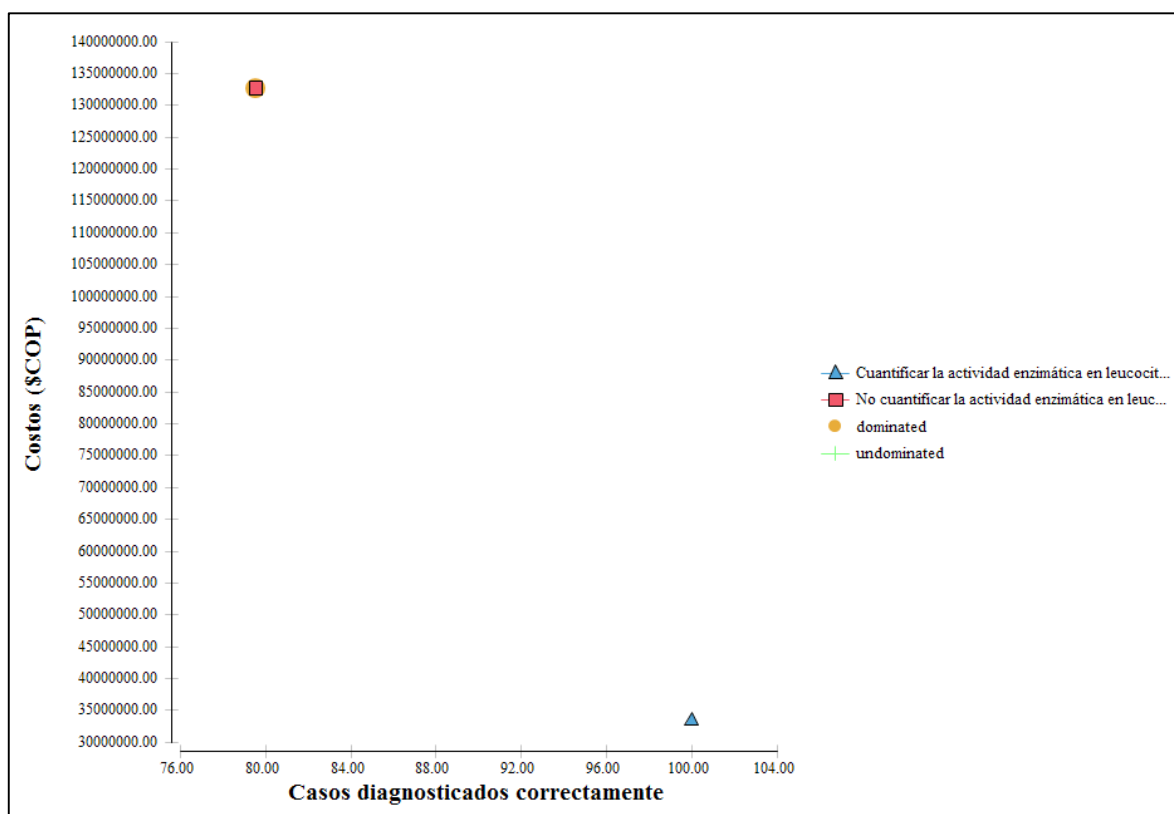
2.8 Presentación de resultados

A continuación se presenta los resultados basales de la evaluación económica. En la tabla 5 se presenta 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. Casos diagnosticados correctamente incremental	RICE
No cuantificar actividad enzimática GALNS	132.654.620		80		
Cuantificar la actividad enzimática GALNS	33.489607	-(99.165.0.14)	100	20	Domina nte

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 GALNS en leucocitos es menos costosa que el comparador en este caso no cuantificar la actividad enzimática (aproximadamente 3,9 veces menos). También es más efectiva, 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 diagnosticado correctamente con la cuantificación de la actividad enzimática GALNS en leucocitos hay un ahorro de \$4.850.942 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 ASP con la tasa de descuento porque en el presente modelo no aplica el ajuste por descuento.

Las variables del modelo sometidas a ASP con sus correspondientes distribuciones y parámetros se muestran en la tabla 6. La figura 4 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	RICE
No cuantificar actividad enzimática GALNS	132.654.620 (162.786,82)		79,56 (3,29)		
Cuantificar la actividad enzimática GALNS	33.489607 (44.594.077,82)	- (99.165.0.14)	100 (0)	20,44	Dominante

Figura 4. Análisis de Sensibilidad probabilístico

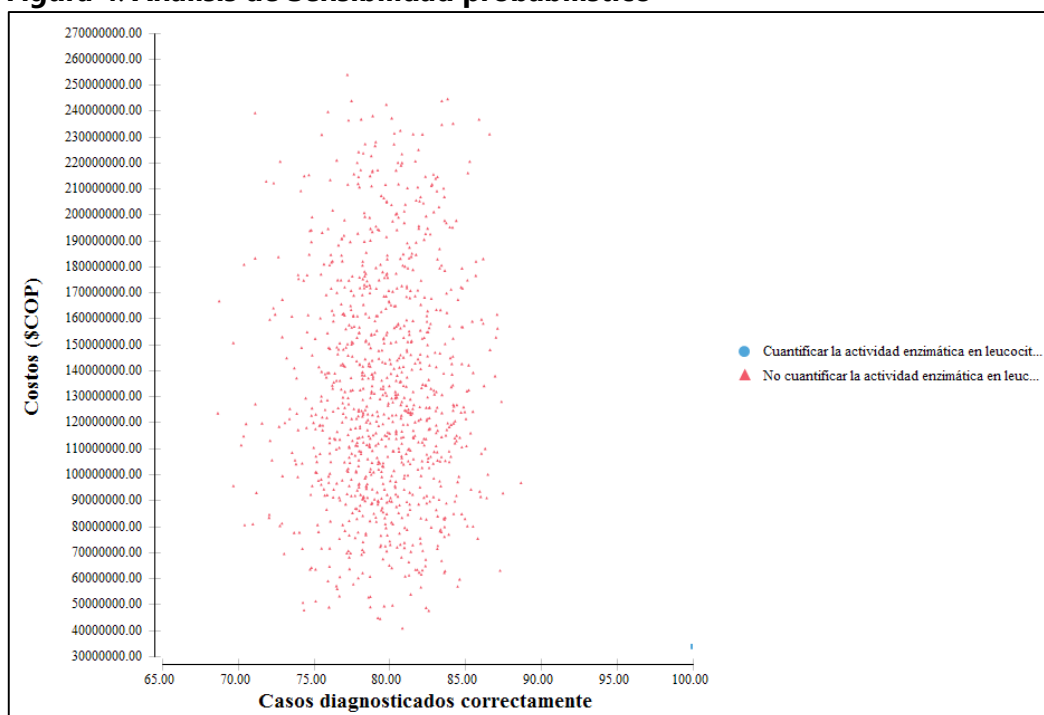
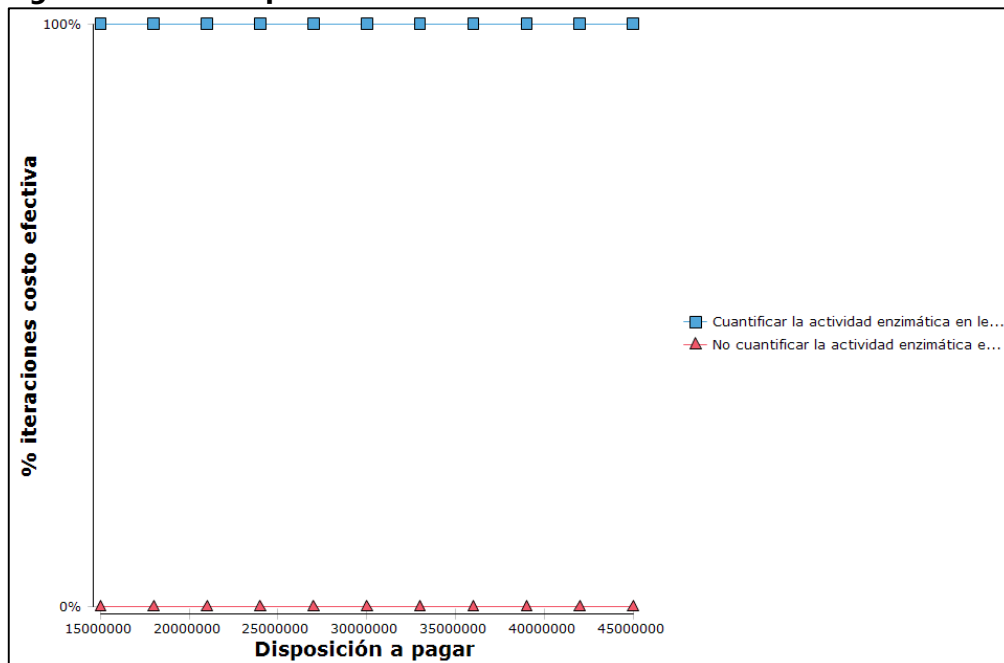


Figura 5. Curva aceptabilidad



2.11 Conclusiones y discusión

Las dos anteriores evaluaciones económicas permiten concluir que la cuantificación de la actividad enzimática de la IDS y la GALNS en leucocitos para confirmación diagnóstica de la MPS II y MPS IVA respectivamente son tecnologías dominantes y robustas comparadas 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. Por otro lado 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.

Las fuertes limitaciones del GAG en orina tiene se refleja en la eventual 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 (2) (7). 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 flujo gramas 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 (2). 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 (2) (7).

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.

Adicionalmente, tal como se evidenció con este estudio costo-efectividad la cuantificación de la actividad enzimática es una tecnología dominante con respecto a la no cuantificación; y teniendo en cuenta la baja prevalencia de la MPS IVA,, sería deseable que se ofreciera esta tecnología a los pacientes que el genetista considere oportuno.

Se sugiere leer también el informe de análisis de impacto presupuestal de esta tecnología que complementa esta EE y de esta forma poder orientar a la toma de decisión sobre su utilización.

Referencias bibliográficas

1. Giugliani R VMVCHAGNGLMAAACJLASMAH. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. Genet Mol Biol.. 2014;; p. 315-29.
2. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce I, De Meirleir L, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis. 2011; 7(6).
3. Maceira Rozas MC AMG. Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática. Madrid;; 2006/2008.
4. Gómez A, Garcia-Robles R, Suarez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. Biomédica. 2012; 2: p. 602-609.
5. Barrera-Avellaneda L.. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. Rev Acad Colomb Cienc Exactas Fis Nat. 2009; 33: p. 377-394.
6. Burton B, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. European Journal of Pediatrics. 2012; 171(4): p. 631-639.
7. Wraith J, Scarpa M, Beck M, Bodamer O, De Meirleir L, Guffon N. 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. 2008; 167(3): p. 267-277.
8. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Muñoz V, et al. Recognition and Diagnosis of Mucopolysaccharidosis II (Hunter Syndrome). Pediatrics. 2008; 121(2): p. 121-133.
9. de Rezende MM, Pereira V, D'Almeida V. Brazilian reference values for MPS II screening in dried blood spots - A fluorimetric assay. Clin Biochem. 2014.
10. Tolun A, Graham C, Shi Q, Sista R, Wang T, Eckhardt A, et al. A novel fluorometric enzyme analysis method for Hunter syndrome using dried blood spots. Mol Genet Metab. 2012 ; 105(3): p. 519-521.
11. da Silva E, Strufaldi M, Andriolo R, Silva L. Enzyme replacement therapy with idursulfase for mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome). Cochrane Database Syst Rev. 2014;1:CD008185. .
12. Muenzer J, Wraith J, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng C, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med. 2006; 8(8): p. 465-473.
13. Wyatt K HWALARNVSKea. The effectiveness and cost of enzyme replacement and substrate reduction therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. Reino Unido;; 2012.

14. Guelbert N AHCBFAeaGdTdEpf. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo II o enfermedad de Hunter. Arch Argent Pediatr. 2011;; p. 175-81.
15. Vieira T SIMVPLSCRMea. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? Am J Med Gen. 2008;; p. 1741-7.
16. Hendriksz C, C L, Coker M, Ucar S, Jain M, Bell L, et al. Burden of disease in patients with Morquio A Syndrome: Results from an international patient-reported outcomes survey. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2014; 9(32): p. 1-8.
17. Lee N, Cho S, Maeng S, Jeon T, Sohn Y, Kim S, et al. Clinical, radiologic, and genetic features of Korean patients with mucopolysaccharidosis IVA. Korean J Pediatr. 2012; 55(11): p. 430-437.
18. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis. 2005; 28(6): p. 1011-1017.
19. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet A. 2003; 123A(3): p. 310-313.
20. J N. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. Hum Genet. 1997; 101(3): p. 355-358.

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	<input type="text"/>
MPS IV A	<input type="text"/>

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	<input type="text"/>
MPS IV A	<input type="text"/>

2. ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTAL/EVALUACION EONÓMICA

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 (aril sulfatasa A o B), para confirmar que el déficit enzimático es solo de la I2S (Hunter)?(*)

% PACIENTES

MPS II	<input type="text"/>
--------	----------------------

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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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: (*)