



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Cuantificación de actividad enzimática
en leucocitos para el diagnóstico de
mucopolisacaridosis tipo II y tipo IVA**

Octubre de 2014

Reporte N° 77

Tabla de contenido

Grupo desarrollador	4
Agradecimientos	4
Revisión por pares	4
Fuentes de financiación	4
Conflictos de interés	4
Declaración de independencia editorial	4
Derechos de autor	5
Citación	5
Correspondencia	5
Lista de abreviaturas y figuras	6
Resumen ejecutivo	7
Introducción	8
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1. Condición de salud de interés	10
1.2. Tecnologías en salud de interés	13
2. Preguntas de evaluación	14
2.1. Formulación preliminar de las preguntas de evaluación	15
2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación	15
3. Metodología	15
3.1. Criterios de elegibilidad	16
3.1.1. Criterios de inclusión	16
3.1.2. Criterios de exclusión	16
3.2. Búsqueda de evidencia	16
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	16
3.2.2. Otros métodos de búsqueda	17
3.3. Gestión documental	17
3.4. Tamización de referencias y selección de estudios	18

3.5.	Evaluación de la calidad de la evidencia	18
3.6.	Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	18
4.	Resultados	18
	Utilidad de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo II.....	19
4.1.	Búsqueda de evidencia	19
4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
4.3.	Calidad y síntesis de la evidencia	19
4.4.	Descripción de los estudios.....	19
	Utilidad de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo IVa	19
4.5.	Búsqueda de evidencia	19
4.6.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	20
4.7.	Calidad y síntesis de la evidencia	20
4.8.	Descripción de los estudios.....	20
5.	Discusión	20
6.	Conclusiones.....	23
	Referencias bibliográficas.....	24
	Anexos	27
	Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	27
	Anexo 2. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.	57
	Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	59
	Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	61
	Anexo 5. Características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia.	65

Grupo desarrollador

César Augusto Guevara C. Médico Familiar, MSc. en Economía de la Salud. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi.

Elizabeth Parody R. Química Farmacéutica. MSc. en Economía de la Salud. PhD en Salud Pública. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Icesi.

Andrés Felipe Aguirre H. Economista, MSc(c) en Economía. Centro de Estudios en Protección Social y Economía de la Salud.

Paula María Tello C. Médica. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Icesi.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Diego Alexander Martínez por el apoyo administrativo.

Revisión por pares

Miguel Hernando Díaz Ortega. Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc. en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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 declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte del grupo desarrollador.

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

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Guevara C, Parody E, Aguirre A, Tello P. Cuantificación de actividad enzimática en leucocitos para el diagnóstico de mucopolisacaridosis tipo II y tipo IVa. Bogotá D.C.: 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 - IETS, 2014.

Lista de abreviaturas y figuras

CE: Centro evaluador.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

DBS (*dried blood spot*): Sangre total seca en papel filtro

EF: Examen físico.

GAG: Glucosaminoglicanos.

GALNS: Galactosamina 6 sulfato sulfatasa.

IDS: Iduronato 2 sulfato sulfatasa.

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

INVIMA: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

MPS: Mucopolisacaridosis.

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social

POS: Plan Obligatorio de Salud.

RSL: Revisiones sistemáticas de la literatura.

Resumen ejecutivo

Introducción: la mucopolisacaridosis tipo II y tipo IVA son enfermedades causadas por la deficiencia de las enzimas iduronato 2 sulfato sulfatasa y galactosamina 6 sulfato sulfatasa respectivamente. El depósito resultante de glucosaminoglicanos produce manifestaciones clínicas variadas. Aunque se han propuesto varias alternativas diagnósticas, tales como el examen físico, la cuantificación de glucosaminoglicanos en orina y la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos, la utilidad diagnóstica de esta última no ha sido estudiada en la práctica clínica rutinaria. La posibilidad de ofrecer terapia de reemplazo enzimático a estos pacientes obliga a evaluar la utilidad de la cuantificación de actividad enzimática para confirmar el diagnóstico de estas entidades.

Objetivo: evaluar la utilidad diagnóstica de la cuantificación de actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de la MPS tipo II y la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de la MPS tipo IVA. Esta revisión no contempla la evaluación de la utilidad diagnóstica del examen físico, glucosaminoglicanos en orina o pruebas moleculares.

Metodología: se realizó una búsqueda de las revisiones panorámicas y sistemáticas de los últimos cinco años y estudios de validez diagnóstica, cohortes descriptivas y series de casos sin límite de fecha en MEDLINE, EMBASE, Cochrane, DARE, LILACS y Google. Los artículos debían estar en texto completo, en inglés o español. Se excluyeron artículos que describieran mutaciones o manifestaciones clínicas de un sistema u órgano específico. Los estudios con criterios de elegibilidad fueron evaluados por dos revisores independientes. A los estudios incluidos se extrajo información sociodemográfica, clínica y métodos diagnósticos empleados.

Resultados: no se encontró ninguna revisión panorámica, sistemática o estudio de validez diagnóstica para MPS tipo II o IVA. Se incluyeron 3 estudios de serie de casos para MPS tipo II y 13 series de casos para MPS tipo IVA. El 100% de los estudios de MPS tipo II incluyeron la cuantificación enzimática como prueba confirmatoria. El 63.6% (7/11) de las series de casos de MPS tipo IVA incluyeron la cuantificación enzimática en leucocitos como prueba confirmatoria, el 18.1% (2/11) no la incluyeron por falta de disponibilidad de la tecnología y el otro 18.1% (2/11) por publicación del artículo antes de la fecha de introducción de la tecnología.

Conclusiones: la cuantificación de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa y la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos representa una tecnología diagnóstica útil para confirmar MPS tipo II y MPS tipo IVA respectivamente en pacientes con sospecha clínica de dichas entidades.

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 para enfermedades huérfanas basado en la mejor evidencia científica disponible, viene realizando un proceso extraordinario de actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS), 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 pacientes con 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, entre las cuales se encuentra la cuantificación de actividad enzimática en leucocitos para el diagnóstico de la mucopolisacaridosis tipo II y tipo IVA. En particular, esta evaluación contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

Las mucopolisacaridosis (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 sub clasificaciones 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. Aunque la literatura es escasa en Colombia, se estima que en nuestro país las MPS en conjunto tienen una frecuencia de 1.98 casos por 100.000 nacidos vivos, siendo más frecuente la MPS tipo IV seguida por las MPS tipo II y I.

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.

Las actuales guías en el manejo de este grupo de enfermedades, plantean la necesidad de realizar el diagnóstico definitivo midiendo el nivel de actividad enzimática en leucocitos, fibroblastos o plasma.

En esta evaluación de tecnologías se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la utilidad diagnóstica de la cuantificación de la actividad enzimática en leucocitos para el diagnóstico de la MPS tipo II y IVA en casos sospechosos de estas condiciones. Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la posible inclusión de tecnologías en el POS, en el marco de su actualización extraordinaria del año 2014.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1. Condición de salud de interés

Las mucopolisacaridososis (MPS) son un conjunto de enfermedades de almacenamiento lisosomal producidos por deficiencias en las enzimas necesarias para la degradación de los glucosaminoglicanos (GAG). Los fragmentos de los GAG parcialmente degradados se acumulan en los lisosomas y producen disfunción celular que afecta fundamentalmente tejidos blandos, esquelético y sistema nervioso (1) (2).

Las MPS se clasifican fundamentalmente por la enzima deficiente. A la fecha se han descrito siete tipos de MPS distintos: tipos I, II, III, IV, VI, VII y IX. El cuadro 1 muestra los diferentes tipos de MPS, la enzima deficiente y el GAG afectado.

Cuadro 1. Clasificación de las MPS (3).

Tipo	Subtipo	Enzima comprometida	GAG afectado
I	IH	α -L-iduronidasa	Dermatán y heparán sulfato
	IS		
	IH/S		
II		Iduronato 2 sulfato sulfatasa	Dermatán y heparán sulfato
III	A	Heparan sulfato sulfatasa	Heparán sulfato
	B	N acetil- α -D-glucosaminidasa	
	C	α -glucosaminida N-acetiltransferasa	
	D	N-acetilglucosamina 6 sulfato sulfatasa	
IV	A	Galactosamina 6 sulfato sulfatasa	Queratán sulfato, condroitín 6 sulfato
	B	β galactosidasa	Queratán sulfato
VI		Arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
VII		β glucoronidasa	Heparán sulfato, condroitín 4 sulfato y condroitín 6 sulfato
IX		Hialuronidasa 1	Ácido hialurónico

Mucopolisacaridososis tipo II

La MPS tipo II o enfermedad 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. Aunque su patrón de transmisión es ligado al X se han reportado algunos casos en mujeres. Igualmente se han descrito más de 300 mutaciones de dicho gen(1).

La frecuencia de aparición de este trastorno es baja. Varios estudios realizados en Europa muestran incidencias que oscilan entre 1 en 140.000-156.000 nacidos vivos(2), (3), (6). 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 (5). Barrera reportó 4 casos de MPS II durante el periodo 1987-2008 (6). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo en Colombia existen 46 casos de MPS II actualmente (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, comunicación personal, 16 de septiembre de 2014).

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, talla baja, compromiso neurocognitivo y sordera. La sobrevida de estos pacientes depende la severidad de la enfermedad pudiendo oscilar entre la adolescencia en los casos severos hasta la sexta o séptima década en casos leves (1).

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 mucopolisacáridosis) razón por la cual se puede retrasar el diagnóstico (7), (8). Ante la sospecha de una MPS II 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: heparán, dermatán, queratán) 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(1)(7) (9). Actualmente varios estudios han recomendado la muestras secas de sangre total (DBS, *dried blood spot*) como una prueba de tamizaje más confiable, de mayor accesibilidad que los GAG y que incluyen otros errores innatos del metabolismo(10) (11). 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(1) (7) (9).

El tratamiento para esta entidad requiere el reemplazo enzimático y el abordaje de las múltiples complicaciones. Actualmente se dispone la iduronato sulfatasa 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 (12) (13). 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.

Mucopolisacaridosis tipo IVA

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 (14) (15).

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 (2). 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 (3) (6). Los estudios realizados en Colombia muestran una incidencia de 0.68 casos x 100.000 nacidos vivos (5). Barrera detectó 37 casos de MPS IVA en el periodo 1987-2008 (16). Según el Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo existen actualmente en nuestro país 15 personas con diagnóstico de MPS IV (Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, comunicación personal, 16 de septiembre de 2014).

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, hipermobilidad articular, pectum carinatum, 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 (17).

En las vías respiratorias puede existir traqueomalacia o estenosis traqueal. Otras manifestaciones incluyen opacidades corneales, hepatoesplenomegalia, compromiso valvular cardíaco, hipoacusia e hipoplasia del esmalte (17).

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 (17).

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 el patrón de oro para la confirmación de la entidad (17).

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 específica para pacientes con esta entidad (17).

1.2. Tecnologías en salud de interés

Existen diferentes pruebas diagnósticas para casi todas las enfermedades de depósito lisosomal en general y las MPS en particular. Aunque la cuantificación de la actividad enzimática se puede realizar potencialmente en cualquier célula, los leucocitos extraídos de sangre total y fibroblastos son preferidos por su alta actividad enzimática. Se han descrito mediciones en vellosidades coriónicas y amniocitos para el diagnóstico prenatal (17). Aunque se han descrito diferentes técnicas para la determinación de la actividad enzimática, la mayoría de estas son cuantificadas usando sustratos sintéticos derivados de 4-metilumbeliferone (4-MU).

Según los flujogramas diagnósticos para estas dos entidades la determinación de la actividad enzimática en leucocitos es un examen único que se realiza en serie posterior a los resultados de GAG en orina (2) (18). La muestra para cuantificación de la actividad enzimática se obtiene de 5 ml de sangre mediante venopunción y se introduce en tubo que contiene 10 gotas de heparina el cual se debe refrigerar posteriormente a la introducción de la sangre. En caso de utilizar papel filtro se coloca una gota en cada círculo del papel y se deja secar a temperatura ambiente por aproximadamente 4 horas sin necesidad de refrigerar. No hay contraindicaciones descritas para la toma de muestra ni requiere ayuno (19). Bajo condiciones óptimas de pH, co-factores etc., la enzima estudiada debe hidrolizar el sustrato correspondiente para liberar 4-MU, el cual es altamente fluorogénico a pH de 10-11. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la actividad de la enzima y es cuantificada por el fluorómetro. Este procedimiento es simple y considerado altamente sensible (17) (18).

El tiempo de reporte de los resultados oscila entre 2 semanas para las cuantificaciones obtenidas por leucocitos hasta 10 semanas para las obtenidas por fibroblastos.

Dentro de las desventajas que presentan estas técnicas están: las dificultades en el transporte de las muestras pueden lisis los leucocitos antes de su procesamiento, la sensibilidad de estos a las altas temperaturas además que no se pueden cultivar células razón por la cual se debe volver a obtener muestras del paciente en caso de daño. Para el caso de los fibroblastos estos deben ser obtenidos por biopsias de piel, requiere cultivo celular el cual puede contaminarse o dañarse durante el proceso. Además requiere centros especializados para poder procesar dichas muestras.

Las dos cuantificaciones enzimáticas no están incluidas del POS. Aunque no se disponen de datos publicados en la literatura la financiación de estas tecnologías se hacen mediante fondos de investigación, recobros al Fondo de Solidaridad y Garantía o gastos de bolsillo por los pacientes (Dr. Harry Pachajoa, comunicación personal, 18 de Julio del 2014).

Se realizó la búsqueda de los registros sanitarios en el INVIMA en los grupos “reactivos *in vitro*” y “médico-quirúrgicos” con los siguientes términos de búsqueda:

- Iduronidasa
- Metilumbeliferil
- Galactosamina
- Galactosidasa
- Sulfatasa

No se obtuvo resultados de registros sanitarios de la búsqueda.

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación preliminar de las preguntas de evaluación

Inicialmente se realizó una búsqueda no sistemática en las bases de datos de EMBASE, MEDLINE (plataforma OVID) y LILACS de guías de práctica clínica o protocolos sobre MPS que mostraran las indicaciones de la cuantificación de actividad enzimática en leucocitos y posibles comparadores. Se consultó la existencia de registros sanitarios de las tecnologías a evaluar en el INVIMA.

2.2. Refinamiento de las preguntas de evaluación

Se verificó que a la fecha, las tecnologías de interés no estuvieran incluidas en el POS. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli.

Posteriormente se procedió a refinar y validar mediante consulta con los actores claves incluyendo genetistas clínicos, neurólogo pediatra, fisiatra y representantes de asociaciones de pacientes.

Tomando en cuenta lo anterior se plantearon las siguientes preguntas de investigación.

Paciente	En pacientes de cualquier sexo y edad con sospecha de MPS tipo II
Intervención	La medición de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos
Comparador	No aplica
Outcomes (desenlace)	Confirma la enfermedad

Paciente	En pacientes de cualquier sexo y edad con sospecha de MPS tipo IVA
Intervención	La medición de la actividad enzimática de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos
Comparador	No aplica
Outcomes (desenlace)	Confirma la enfermedad

La pregunta con estructura PICO se publicó en la página web del IETS, en esta consulta no se recibieron comentarios. Posteriormente se procedió a su publicación como pregunta definitiva en el protocolo de la evaluación.

3. Metodología

La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS.

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Se buscaron estudios con las siguientes características:

- Revisiones panorámicas, revisiones sistemáticas, estudios de cohortes descriptivas o series de casos.
- Pacientes de cualquier edad y sexo con sospecha clínica de MPS II o IVA. No se consideraron subgrupos de pacientes.
- El estudio debía reportar métodos diagnósticos incluyendo la cuantificación de la iduronato 2 sulfato sulfatasa y galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos.
- El desenlace debía ser la confirmación diagnóstica de la entidad.

Los estudios debían estar disponibles como texto completo en inglés o español. No se consideraron otros idiomas. Podían ser estudios publicados, en prensa o literatura gris. El estudio debía reportar idealmente datos cuantitativos para el desenlace de interés. Se priorizó la selección de revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 5 años. En caso de no identificar evidencia proveniente de las dos fuentes señaladas, se acudió de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a estudios de validez diagnóstica, cohortes descriptivas y series de casos, sin restricción en la fecha de publicación.

3.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron los estudios que describieran mutaciones del gen que codifica la enzima cuyo déficit es responsable de la entidad, aquellos que describieran la historia natural de la enfermedad o manifestaciones clínicas en un sistema orgánico específico.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se realizó una búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura.

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos:

- MEDLINE incluyendo los repositorios In process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley)

- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Además de las anteriores se realizó una búsqueda en Google Académico.

Se realizó una estrategia de búsqueda genérica con base en los siguientes términos clave:

MPS tipo II:

"Mucopolisacaridosis tipo II" AND "iduronato 2 sulfatasa"
"Síndrome de Hunter" AND "iduronato 2 sulfatasa"
"Mucopolysaccharidosis type II" AND "iduronate 2 sulfatase"
"Hunter syndrome" AND "iduronate 2 sulfatase"

MPS tipo IVA:

"Mucopolisacaridosis tipo IVa"
"Síndrome de Morquio"
"Mucopolysaccharidosis type IVa"
"Morquio syndrome"

La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia fue validada por consulta a expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

En las bases de datos que aplicaran las búsquedas se realizaron filtrando para artículos en inglés o español y sin límite por tipo de estudio. El rango de fecha de publicación se restringió de acuerdo con lo especificado en los criterios de inclusión mencionados previamente.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se solicitó información a los laboratorios del Centro de Investigaciones en Bioquímica de la Universidad de los Andes y de Errores Innatos del metabolismo de la universidad Javeriana de Bogotá que realizan la cuantificación enzimática en Colombia.

3.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte con el listado de las referencias obtenidas el cual se archivó en formato electrónico. El anexo 2 muestra la herramienta PRISMA con el número de estudios identificados y tamizados posterior a remover los duplicados.

3.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Se realizó una prueba piloto inicial para evaluar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad. Posteriormente realizaron la tamización con la lectura de títulos y resúmenes. En caso de duda se procedía a leer el artículo completo en caso de estar disponible. Se definió un tercer evaluador como estrategia para resolver desacuerdos. Los anexos 2 muestran el número de estudios con criterios de elegibilidad, excluidos e incluidos mediante la herramienta PRISMA. Los anexos 3 y 4 muestran el listado de los estudios incluidos y excluidos para cada una de las entidades.

3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de las cohortes descriptivas y series de casos no fue evaluada dada la ausencia de una herramienta validada para tal fin. Solamente se consideraron incluir aquellos estudios que proporcionaran información sociodemográfica, clínica y de métodos diagnósticos.

3.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Solamente se incluyeron cohortes descriptivas y serie de casos. La información fue obtenida directamente de los artículos originales y registrada en el formato correspondiente (anexo 5). Como mecanismo para control de calidad en la extracción de datos dos autores independientes leyeron los artículos por separado y diligenciaron los formatos. En caso de haber omitido información por parte de un evaluador, se completó con la información proporcionada por otro evaluador. Un tercer evaluador validó la información diligenciada en el formato.

4. Resultados

Utilidad de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo II

4.1. Búsqueda de evidencia

El anexo 1 muestra los resultados de cada una de las estrategias de búsqueda en las diferentes bases de datos. Se identificaron 1.022 referencias en total en todas las bases de datos consultadas. De estas 941 referencias sin duplicar.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

De las 941 referencias se excluyeron 931 referencias posteriores al tamizaje o por no estar en texto completo. Nueve estudios cumplieron criterios de elegibilidad. De estos, fueron excluidos 6 estudios (67%): dos fueron excluidos por no presentar datos de pruebas diagnósticas, tres estudios por no incluir datos específicos de pacientes con MPS tipo IVA y un estudio por tratarse de seguimiento de compromiso cardiovascular. Se incluyeron finalmente 3 estudios. Dentro de los estudios incluidos no se encontró ninguna RSL ni estudios de validez diagnóstica.

El anexo 2 muestra el número de los estudios identificados, tamizados, con criterios de elegibilidad, incluidos y excluidos en la herramienta PRISMA. El listado de los estudios incluidos se encuentra en el anexo 3. El anexo 4 muestra el listado de los estudios excluidos y las razones para su exclusión.

4.3. Calidad y síntesis de la evidencia

Se incluyeron para el análisis 3 estudios que incluyeron 108 pacientes. En dos estudios incluidos, la cuantificación de actividad enzimática de IDS fue la prueba diagnóstica en el 100% de los pacientes. En el tercer estudio, se le realizó cuantificación de actividad enzimática al 75% de los pacientes y pruebas moleculares al 16% como método diagnóstico.

4.4. Descripción de los estudios

El anexo 5 muestra las características más importantes de los estudios incluidos. Todos los artículos fueron cohortes descriptivas para un total de 108 pacientes con diagnóstico de MPS II. Dentro de los estudios incluidos en la revisión no se encontraron estudios realizados en Colombia.

Utilidad de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para la confirmación diagnóstica de mucopolisacaridosis tipo IVA

4.5. Búsqueda de evidencia

Se identificaron 5.276 referencias en total en todas las bases de datos consultadas. De estas 5.218 referencias sin duplicar.

4.6. Tamización de referencias y selección de estudios

De las 5.218 referencias se excluyeron 5.184 referencias posteriores al tamizaje o por no estar en texto completo. Treinta y cuatro estudios cumplieron criterios de elegibilidad. De estos, fueron excluidos 21 estudios (61.7%): 17 estudios fueron excluidos por no presentar datos de pruebas diagnósticas y 4 estudios por no incluir datos específicos de pacientes con MPS tipo IVA. Se incluyeron finalmente 13 estudios. Dentro de los estudios incluidos no se encontró ninguna RSL ni estudios de validez diagnóstica.

4.7. Calidad y síntesis de la evidencia

Se incluyeron para el análisis 13 estudios. El listado de los estudios incluidos se encuentra en el anexo 3. El anexo 4 muestra el listado de los estudios excluidos y las razones para su exclusión. En las series de casos la estrategia diagnóstica más usada fue la realización de examen físico (EF), cuantificación de GAG en orina y actividad enzimática en leucocitos (7 estudios, 63.6%), seguido de EF, exámenes de laboratorios relacionados con el metabolismo óseo y GAG en orina (4 estudios, 36.4%). Solamente un artículo reportó haber realizado pruebas moleculares adicionales para el diagnóstico de la entidad. En 2 de los 4 estudios (36.3%) en los cuales no se realizó la cuantificación enzimática los autores plantearon la falta de disponibilidad de la tecnología como la razón fundamental de la ausencia de esta. Los otros dos artículos fueron publicados antes de la descripción de la tecnología. Solamente en uno de los estudios de cohortes descriptiva mencionan que al 75% de los pacientes se les realizó la cuantificación de la actividad enzimática mientras que al 86% de los pacientes el diagnóstico se realizó con GAG en orina.

4.8. Descripción de los estudios

El anexo 5 muestra las características más importantes de los estudios incluidos. Los 11 estudios de series de casos incluyen un total de 90 casos, mientras que los estudios de cohortes muestran un total de 439 casos de forma agregada de MPS IVA. Dentro de los estudios incluidos en la revisión solamente se incluyó un estudio realizado en Colombia.

5. Discusión

El diagnóstico de las MPS en general y de las MPS tipo II y IVA en particular constituyen verdaderos retos diagnósticos. La muy baja prevalencia de estos trastornos, las diversas

manifestaciones clínicas con diferentes niveles de expresión fenotípica y la escasa formación del talento humano son posibles factores que contribuyen a esa dificultad.

En relación a la cuantificación de actividad enzimática en leucocitos se pueden realizar varias consideraciones a partir de los estudios incluidos. La primera es que su determinación es una práctica plenamente aceptada y común en el abordaje diagnóstico de pacientes con sospecha de MPS. La segunda es que es la única alternativa diagnóstica confirmatoria de MPS aún en pacientes con GAG en orina negativos o en quienes las pruebas moleculares no revelaron mutaciones. La tercera consideración está relacionada con la identificación de pacientes para terapia de reemplazo enzimático. Antes de la introducción de esta terapia, el fundamento en el abordaje terapéutico era exclusivamente en el manejo de las complicaciones detectadas en el examen físico y los procedimientos diagnósticos de rutina. Con la introducción del reemplazo enzimático, el clínico está obligado a tener una mayor certeza diagnóstica sobre la entidad dada las implicaciones que tendrá la prescripción de dicha terapia.

Aun cuando la cuantificación enzimática en leucocitos para MPS II y IVA está disponible en nuestro medio, existen varias barreras que se deben superar. La primera es la relacionada con la no disponibilidad de la tecnología en el POS. La segunda es la presencia en la capital de los únicos centros especializados para su procesamiento en Colombia, lo cual obliga al traslado de muestras desde zonas muy apartadas del país con el riesgo en el daño de estas durante su remisión. La tercera, aunque no es propiamente de la tecnología sino del proceso diagnóstico está ligada a la sensibilización del personal médico para la sospecha de estas entidades y la oportuna remisión a especialistas.

En este orden de ideas, consideramos que se podrían realizar diferentes actividades conducentes a mejorar las oportunidades de diagnóstico de estas entidades que van más allá de la introducción de la tecnología. El primer aspecto está relacionado con la formación de talento humano. Aunque estas enfermedades son consideradas como raras dada su escasa prevalencia, se hace necesario aumentar la capacidad de sospecha de estas por parte de los clínicos. Se ha estimado que transcurren en promedio 40 meses, pudiendo llegar hasta 16 años, entre la aparición de síntomas y el diagnóstico definitivo. Además los pacientes pueden haber consultado entre 1 a 11 especialidades médicas para realizar dicho diagnóstico (19). Junto con una mayor capacidad de sospecha clínica estaría la posibilidad de incorporar el DBS como una estrategia de tamizaje en zonas de difícil acceso (20). No consideramos necesario la creación de mayor número de centros de procesamiento de muestras dado que podría introducir ineficiencias al sistema de salud debido a las inversiones en capital humano y tecnológico que podría ser subutilizados.

La presente revisión presenta varias limitaciones. La primera limitación es la baja representación de estudios en nuestro medio que permitieran aportar elementos para identificar los métodos diagnósticos empleados en nuestro contexto. El segundo es la inclusión solamente de estudios de cohortes descriptivas y series de casos cuya calidad, aun

cuando no fue evaluada, no representan los diseños de estudios de mayor fuerza metodológica.

Varios aspectos podrían ser evaluados por futuros trabajos de investigación relacionados con el diagnóstico de estas entidades. Un primer aspecto sería identificar la capacidad de sospecha de los médicos en ejercicio en Colombia, especialmente de servicios de atención primaria, frente a las MPS en general. Un segundo aspecto sería evaluar la validez diagnóstica del DBS en comparación a la cuantificación enzimática en leucocitos. Aunque el DBS es claramente aceptado como prueba de tamizaje, sus ventajas técnicas podrían conferirle un papel mayor en la detección de este tipo de pacientes en nuestro medio.

Por último, los resultados de esta evaluación puedan ser extrapolables a otras poblaciones o tomadores de decisión en nuestro país. En primer lugar, aunque hay limitaciones en el número de estudios en nuestro medio, las características clínicas de los pacientes afectados posiblemente no son muy diferentes a las descritas en los estudios incluidos. Esto último es cierto dado el tipo de estudio incluido en esta revisión de corte observacional y no experimental. En segundo lugar, la metodología en la realización de las pruebas diagnósticas se encuentra estandarizada. En tercer lugar, algunos de los estudios se realizaron en países de ingresos medio con características económicas y posiblemente de sistema de salud similares al colombiano.

6. Conclusiones

La cuantificación de la actividad enzimática de la iduronato 2 sulfato sulfatasa y la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos representa una tecnología diagnóstica útil para confirmar MPS II y MPS IVA respectivamente en pacientes con sospecha clínica de dichas entidades.

Referencias bibliográficas

1. Burton B, Giugliani R. Diagnosing Hunter syndrome in pediatric practice: practical considerations and common pitfalls. *European Journal of Pediatrics*. 2012; 171(4): 631-639.
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; 6:72.
3. González-Meneses López A, Barcia-Ramirez A, Diaz-Rodriguez J. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc diagn ter pediater*. 2010; 1:24-36.
4. 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): 1011-1017.
5. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A*. 2003; 123A(3): 310-313.
6. Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. *Hum Genet*. 1997; 101(3): 355-358.
7. 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: 602-609.
8. Barrera-Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. *Rev Acad Colomb Cienc Exactas Fis Nat*. 2009; 33: 377-394.
9. 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): 267-277.

10. 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): 121-133.
11. 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; 47(13-14):1297-1299.
12. 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): 519-521.
13. 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. .
14. 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): 465-473.
15. 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): 1-8.
16. 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): 430-437.
17. Wood T, Harvey K, Beck M, Burin M, Chien Y, HJ C, et al. Diagnosing mucopolysaccharidosis IVA. *J Inherit Metab Dis*. 2013; 36(2): 293-307.
18. Voznyi Y, Keulemans J, van Diggelen O. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of MPS II (Hunter disease). *J Inherit Metab Dis*. 2001; 24(6): 675-680.
20. Vieira T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M, et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Genet*. 2008; 146(13): 1741-1747.

21. Uribe A, Giugliani R. Selective Screening for Lysosomal Storage Diseases with Dried Blood Spots Collected on Filter Paper in 4,700 High-Risk Colombian Subjects. JIMD Reports. 2013; 11: 107-16.

Anexos

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Utilidad diagnóstica de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo II

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfarase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews OR Topic Review (Cochrane) OR Article Review (DARE)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfarase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #8	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews OR Topic Review (Cochrane) OR Article Review (DARE)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #9	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #10	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #11	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfarase
Referencias identificadas	10
Referencias sin duplicados	9

Reporte de búsqueda electrónica #12	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	10
Referencias sin duplicados	10

Reporte de búsqueda electrónica #13	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0

Reporte de búsqueda electrónica #14	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0

Reporte de búsqueda electrónica #15	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	220
Referencias sin duplicados	208

Reporte de búsqueda electrónica #16	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	08 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	580
Referencias sin duplicados	542

Reporte de búsqueda electrónica #17	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	5
Referencias sin duplicado	5

Reporte de búsqueda electrónica #18	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Sindrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	8
Referencias sin duplicado	8

Reporte de búsqueda electrónica #19	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	4
Referencias sin duplicar	4

Reporte de búsqueda electrónica #20	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	8
Referencias sin duplicar	8

Reporte de búsqueda electrónica #21	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Con la frase exacta
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	81
Referencias sin duplicar	70

Reporte de búsqueda electrónica #22	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Con la frase exacta
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	91
Referencias sin duplicar	72

Reporte de búsqueda electrónica #23	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Con la frase exacta
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicar	0

Reporte de búsqueda electrónica #24	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicar	1

Reporte de búsqueda electrónica #25	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #26	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #27	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #28

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #29

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #30

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #31	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #32	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #33	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo II AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #34	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Hunter AND iduronato 2 sulfatasa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #35	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type II AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica #36	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Hunter syndrome AND iduronate 2 sulfatase
Referencias identificadas	2
Referencias sin duplicados	2

Utilidad diagnóstica de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo IVa

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews OR Topic Review (Cochrane) OR Article Review (DARE)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #7	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #8	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews OR Topic Review (Cochrane) OR Article Review (DARE)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #9	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2009-actual
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Review articles OR Article Review (ACP journal) OR Evidence based medicine reviews OR Topic Review (Cochrane) OR Article Review (DARE)
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #10	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVA
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #11	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #12	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #13	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	06 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	1443
Referencias sin duplicados	1397

Reporte de búsqueda electrónica #14	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	143
Referencias sin duplicados	141

Reporte de búsqueda electrónica #15	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #16	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	15
Referencias sin duplicados	15

Reporte de búsqueda electrónica #17	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	07 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	102
Referencias sin duplicados	102

Reporte de búsqueda electrónica #18	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	08 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Sin restricción
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	1281
Referencias sin duplicados	1281

Reporte de búsqueda electrónica #19	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #20	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #21	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #22	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #23	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #24	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #25	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	2005-Julio 2014 (impuesta por el mismo buscador)
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #26	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Cochrane Database of systematic reviews
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #27	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #28	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #29	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #30	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #31	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #32	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Síndrome de Morquio
Referencias identificadas	16
Referencias sin duplicados	16

Reporte de búsqueda electrónica #33	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolysaccharidosis type IVa
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

Reporte de búsqueda electrónica #34	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio syndrome
Referencias identificadas	13
Referencias sin duplicados	13

Reporte de búsqueda electrónica #35	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	09 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Inglés o Español
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Mucopolisacaridosis tipo IVa
Referencias identificadas	50
Referencias sin duplicados	48

Reporte de búsqueda electrónica #36	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	10,11 y 12 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Con la frase exacta
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Síndrome de Morquio"
Referencias identificadas	159
Referencias sin duplicados	159

Reporte de búsqueda electrónica #37	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	13 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Con la frase exacta donde las palabras aparezcan en el titulo Sin citas ni patentes
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Mucopolysaccharidosis type IVa"
Referencias identificadas	22
Referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica #38	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	13 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Con la frase exacta donde las palabras aparezcan en el titulo Sin citas ni patentes
Estrategia de búsqueda (resultados)	"Morquio syndrome"
Referencias identificadas	133
Referencias sin duplicados	133

Reporte de búsqueda electrónica #39

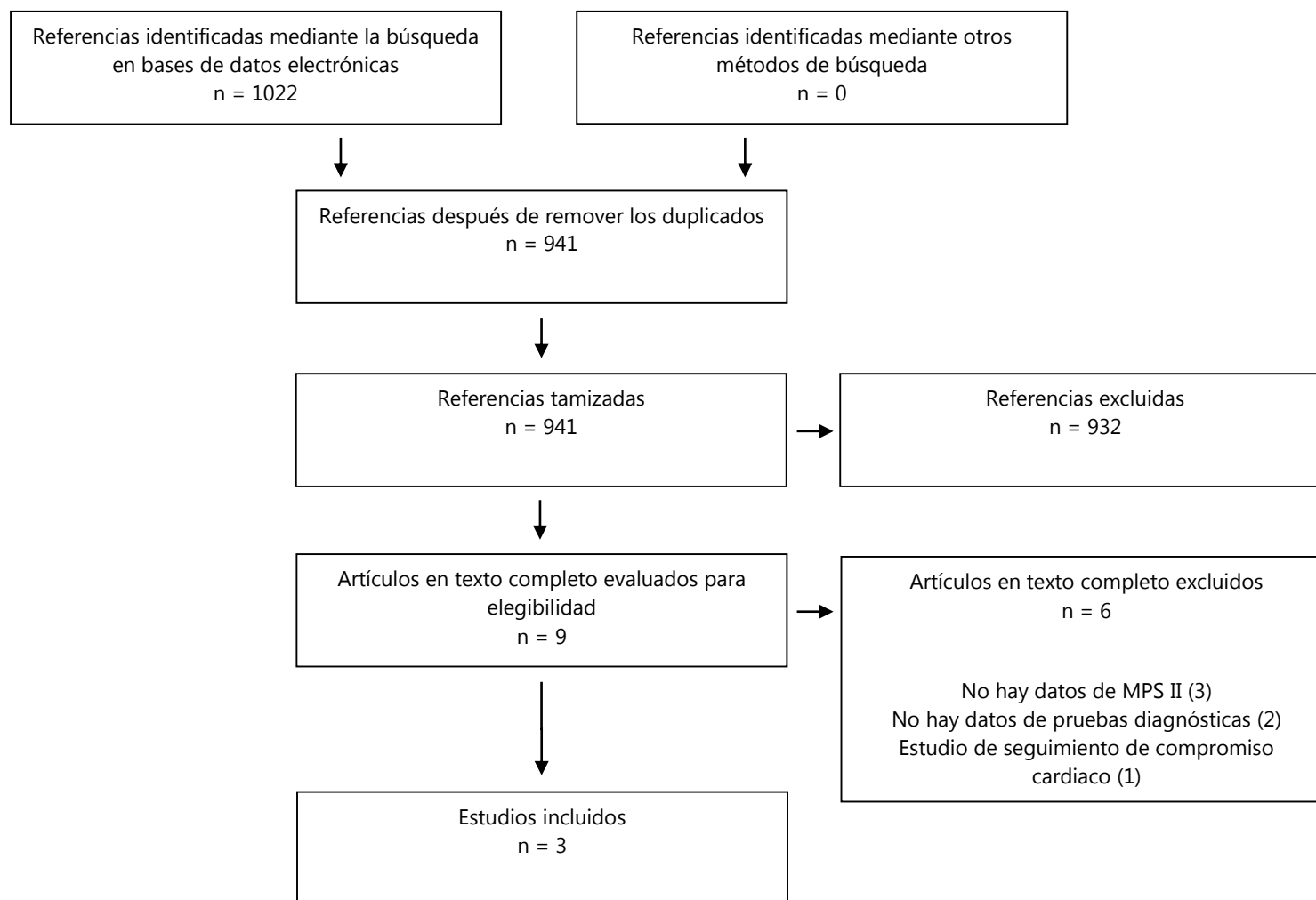
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	13 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio
Referencias identificadas	469
Referencias sin duplicados	461

Reporte de búsqueda electrónica #40

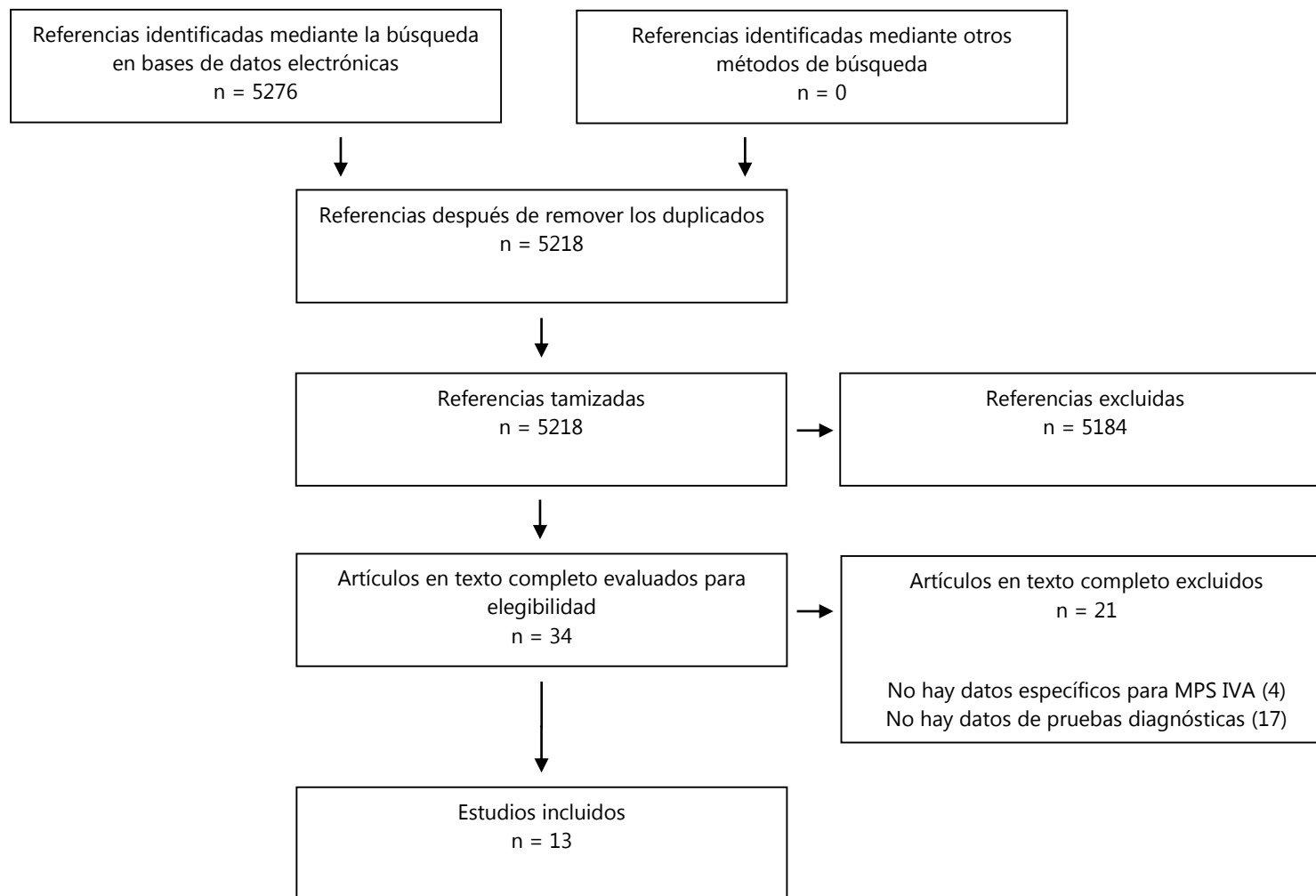
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	14 de Septiembre del 2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros limites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Morquio
Referencias identificadas	1430
Referencias sin duplicar	1430

Anexo 2. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.

Utilidad diagnóstica de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo II



Utilidad diagnóstica de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo IVa



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Utilidad diagnóstica de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo II

Del Toro Riera, M. Seguimiento de pacientes con síndrome de Hunter: el registro HOS (HunterOutcomeSurvey). Rev Neurología. 2007; 44(1): 13-17.

Schwartz I, Ribeiro M, Mota J, Toralles M, Correia P, et al. A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. Acta Paediatrica. 2007; 96(455): 63-70.

Talbaoui H, Froissart R, Puech J, Dahri S, Benouachane T, Caillaud C, et al. Biochemical and molecular studies in Moroccan patients with Hunter disease. J Inher Metab Dis. 2012; 35(1): 89.

Utilidad diagnóstica de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo IVa

Lin HY, Chuang CK, Chen MR, Chiu PC, Ke YY, Niu DM et al. Natural history and clinical assessment of Taiwanese patients with mucopolysaccharidosis IVA. Orphanet J Rare Dis . 2014;9:21.

Lee NH, Cho SY, Maeng SH, Jeon TY, Sohn YB, Kim SJ et al. Clinical, radiologic, and genetic features of Korean patients with Mucopolysaccharidosis IVA. Korean J Pediatr. 2012;55:430-7.

Khedhiri S, Chkioua L, Bouzidi H, Dandana A, Ben Turkia H, Miled A et al. Mucopolysaccharidoses type I and IVA: clinical features and consanguinity in Tunisia. Pathol Biol. 2009;57:392-7.

Tylki-Szymanska A, Czartoryska B, Bunge S, van Diggelen OP, Kleijer WJ, Poorthuis BJ et al. Clinical, biochemical and molecular findings in a two-generation Morquio A family. Clin Genet. 1998;53:369-74.

Holzgreve W, Grobe H, von Figura K, Kresse H, Beck H, Mattei JF. Morquio syndrome: clinical findings in 11 patients with MPS IVA and 2 patients with MPS IVB. Hum Genet. 1981;57:360-5.

Lamichhane A, Hussain W, Aslam M. A family with mucopolysaccharidosis type IV-Morquio syndrome. Pakistan Paediat J. 2013;37: 55-7.

Palandurkar K, Thakur S, Agrawal U, Goyal M.M, Basak A. The diagnosis of Morquio disease correlating the clinical, radiological and biochemical findings: A case series. J Clin Diagn Res. 2011; 5:1641-5.

Albano L; Sugayama S; Bertola D; Andrade C; Utagawa C; Puppi F et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2000;55: 213-8.

Vieira T, Schwartz I, Munoz V, Pinto L, Steiner C, Ribeiro M et al. Mucopolysaccharidoses in Brazil: What happens from birth to biochemical diagnosis? *Am J Med Gen*. 2008; 146: 1741-7.

Alvear-Sedan C, Barbaza-Ubarnes M, Grijalba-Romero MA. Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacaridosis en Cartagena de Indias. Colombia. *Revista Ciencias Biomedicas*. 2013; 4:152-8.

Montano AM, Tomatsu S, Gottesman GS, Smith M, Orii T. International Morquio A Registry: clinical manifestation and natural course of Morquio A disease. 2007. *J Inherit Metab Dis*;30:165-74.

Mena M, Obando R. Síndrome de Morquio. *Rev Chilena de Pediatría*. 1976; 47: 247-54.

Feldman N. Davenport ME. Osteochondrodystrophia deformans (Morquio Brailsford disease). *Arch Dis Child*. 1951; 26: 279-88.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.

Utilidad diagnóstica de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo II

Alvear C, Barbaza M, Grijalba M. Experiencia clínica y bioquímica de las mucopolisacaridoses en Cartagena de Indias, Colombia. Revista Ciencias Biomédicas. 2013;4(1): 152-158.

Razón: no hay datos de MPS II.

Giugliani R, Federhen A, Martins T, Pinto L, Burin M, Leistner S, et al. International expansion of the mps-brazil network. J Inherit Metab Dis. 2010; 33(1): 152.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Menendez-Sainz C, Gonzalez-Garcia S, Pena-Sanchez M, Zaldivar-Munoz C, Gonzalez-Quevedo A. Mucopolisacaridoses: diagnóstico enzimático de 20 años en Cuba. Rev Neurol. 2009; 49:458-62.

Razón: no hay datos de MPS II.

Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. Rev Acad Colomb Cienc. 2009; 33:377-94.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Menendez-Sainz C. Diagnóstico enzimático de las enfermedades de almacenamiento lisosomal. Experiencia de 20 años. [tesis doctoral]: Universidad ciencias médicas de la Habana;2011.

Razón: no hay datos de MPS II.

Pinto L, Schwartz I, Puga A, Vieira T, Munoz M, Giugliani R. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II. Jornal de pediatria. 2006; 82(4): 273-278.

Razón: estudio de seguimiento cardiovascular.

Utilidad diagnóstica de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo IVa

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; 28:1011-7.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Barrera Avellaneda LA. Estudios bioquímicos de los errores innatos del metabolismo en Colombia, durante dos décadas. Rev Acad Colomb Cienc. 2009; 33:377-94.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Canda E, Kose M, Kagnici M, Ucar SK, Coker M. Follow-up of mucopolysaccharidosis type IVA patients: Ege university experience. J Inher Metab Dis. 2012; 35:1 Suppl. 1: S88.

Razón: no hay dato de pruebas diagnósticas.

Ministerio de Salud. Investigación de campo de mucopolisacaridosis, Resguardo Indígena Guambía, Silvia, Cauca, 2010 a 2011. IQEN. 2013; 18 :42-56.

Razón: no hay datos específicos de MPS IVA.

Gómez AM, García-Robles R, Suárez-Obando F. Estimación de las frecuencias de las mucopolisacaridosis y análisis de agrupamiento espacial en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá. Biomédica. 2012; 32: 602-9.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Hendriksz CJ, Lavery C, Coker M, Ucar SK, Jain M, Bell L et al. Burden of disease in patients with Morquio A syndrome: Results from an international patient-reported outcomes survey. Orphanet J Rare Dis. 2014; 9:1.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Henkel C, Decker C, Miller M. A multicenter, multinational, cross-sectional clinical assessment study of subjects with mucopolysaccharidosis IVA (Morquio syndrome). Mol Genet Metab. 2010; 99:2: S20.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Hurtado HML, Aparicio RJM, Barrientos PM, León AVH, Gutiérrez RMS, Chávez OH et al. Importancia de la detección temprana de errores innatos del metabolismo. Experiencia de tamizaje metabólico en un periodo de 15 años en el hospital para el niño poblano, Mexico. Mexico Oral. 2009;9:482-7.

Razón: no hay datos específicos para MPS IVA.

Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. Am J Med Genet A. 2009;149A:960-4.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Malla KK, Malla T, Basnet S, Rao KS, Tiwari PK, Ghosh A et al. Morquio Syndrome in Two Siblings: A Case Report. J Nepal Paediat Soc. 2011; 31:68-71.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: Incidence and prevalence. Acta Paediat. 2008;97:1577-81.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Masuda H, Shichijo S, Imai H, Takeuchi M. A rapid method for determination of urinary keratan sulfate in the hereditary mucopolysaccharidosis IV (Morquio syndrome). The Kurume medical journal. 2012; 22:199-204.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Menendez-Sainz C, Gonzalez-Garcia S, Pena-Sanchez M, Zaldivar-Munoz C, Gonzalez-Quevedo A. Mucopolisacaridosis: diagnóstico enzimático de 20 años en Cuba. Rev Neurol. 2009; 49:458-62.

Razón: no hay datos específicos para MPS IVA.

Menendez-Sainz C. Diagnóstico enzimático de las enfermedades de almacenamiento lisosomal. Experiencia de 20 años. [tesis doctoral]: Universidad ciencias médicas de la Habana;2011.

Razón: no hay datos específicos para MPS IVA.

Nelson J. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Northern Ireland. Hum Genet. 1997;10:355-8.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. Am J Med Genet A. 2003;123A(3):310-3.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Parkinson-Lawrence EJ, Muller VJ, Hopwood JJ, Brooks DA. N-acetylgalactosamine-6-sulfatase protein detection in MPS IVA patient and unaffected control samples. Clin Chim Acta. 2007;377(1-2):88-91.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Yuen M, Fensom AH. Diagnosis of classical Morquio's disease: N-acetylgalactosamine 6-sulphate sulphatase activity in cultured fibroblasts, leukocytes, amniotic cells and chorionic villi. J Inherit Metab Dis. 1985;8:80-6.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Minami R, Abo K, Kudoh T. Activities of N-acetylgalactosamine-6-sulfate sulfatase in liver from two sisters with Morquio syndrome. Tohoku J Exp Med. 1980; 131:53-7.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Chabraoui L, Talbaoui H, Puech J, Benhamou B, Kriouile Y, Froissart R et al. Lysosomal storage disorders in Morocco. Clin Chem Lab Med. 2014; 52 Suppl. 1: S88.

Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Soto Villasante G, Algora Hernández AE, Barrio García B, Heredero Baut L. Pesquisaje de mucopolisacáridos en población infantil en riesgo. Rev Cubana de Pediatr [Internet]. 1995 Dic [citado 2014 Sept 23]; 67(3) Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311995000300002&lng=es.
Razón: no hay datos de pruebas diagnósticas.

Anexo 5. Características de los estudios incluidos en la síntesis de evidencia.

Utilidad de la iduronato 2 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo II

Del Toro 2007	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Cohorte descriptiva, España. Retrospectivo, desde el 2005. Multicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	Registro HOS (Hunter Outcome Survey).
Población	24 varones, pertenecientes a 19 familias, edades comprendidas entre 3 y 32 años. Edad de detección de los primeros síntomas entre 4 meses y 5 años.
Métodos diagnósticos	Cuantificación enzimática en suero únicamente en 5 pacientes (23%), en fibroblastos únicamente en 7 (31%), en suero y fibroblastos en 5 (23%) y en vellosidades coriónicas en 1 (4%). En 4 casos se hizo el diagnóstico molecular directamente sin cuantificación enzimática.
Fuentes de financiación	No datos.
Conclusiones de los autores	Los registros específicos de enfermedades de baja prevalencia como es el caso de los pacientes con Hunter, son importantes para mejorar el seguimiento de los pacientes y determinar el impacto de nuevos tratamientos.

Schwartz 2007	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Cohortes descriptivo. Brasil. Retrospectivo (1982-2003) multicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No datos.
Población	77 pacientes (76 hombres). Los pacientes se clasificaron según el déficit neurológico (se incluyeron los pacientes que no habían recibido ningún tipo de tratamiento). Edad promedio de 8.2 años. Todos tuvieron disminución de la actividad enzimática de IDS en plasma, leucocitos o fibroblastos y actividad normal de otra sulfatasa (edad promedio del diagnóstico 6 años). Se realizó GAG en orina en 57 pacientes, estando elevados para todos.
Métodos diagnósticos	Cuantificación de actividad enzimática en leucocitos, plasma o fibroblastos para todos los pacientes. El 74% se les realizó GAG en orina.
Fuentes de financiación	No datos.
Conclusiones de los autores	Existe una falta de sensibilidad en los profesionales de la salud y de un sistema organizado de seguimiento de estos pacientes en Brasil.

Talbaoui 2012	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Cohorte descriptiva (literatura gris). Retrospectivo (15 años) multicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	Referencia a laboratorio.
Población	Refirieron 83 pacientes con GAG elevados, pero solo 7 pacientes varones tenían actividad disminuida de IDS. Los demás eran MPS I. El rango de edad era de 1 a 16 años y medio.
Métodos diagnósticos	GAG en orina. Cuantificación de actividad enzimática en leucocitos, pruebas moleculares.
Fuentes de financiación	No datos.
Conclusiones de los autores	El síndrome de Hunter es menos frecuente que el síndrome de Hurler en Marruecos. Los pacientes con enfermedad de Hunter requieren un manejo multidisciplinario.

Utilidad diagnóstica de la galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos para el diagnóstico de MPS tipo IVa

Albano 2000	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos en Brasil desde 1994-1999. No dato de número de instituciones. Prospectivo.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No dato.
Población	19 casos de MPS con edad promedio de 48 meses, de los cuales 2 eran MPS II (10.5%) y 4 eran MPS IVA (21.1%). 2 pacientes no se les realizó GAG.
Métodos diagnósticos	5/17 (29%) tuvieron GAG en orina normales. Al 100% de los pacientes se les realizó cuantificación enzimática.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	La mayor prevalencia de MPS VI en los casos estudiados contrasta con lo reportado en la literatura. El diagnóstico no es fácil y requiere siempre de confirmación enzimática.

Alvear-Sedan 2013	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos en Cartagena. No dato de número de instituciones. Prospectivo.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No dato.
Población	5 casos de MPS con edad promedio de 8.4 años. Solamente se pudo realizar cuantificación enzimática en 2/5 (40%) las cuales reportaron como normales para MPS I.
Métodos diagnósticos	Solamente a 1/5 (20%) se le realizó GAG y cuantificación enzimática. A 1/5 (20%) se le realizó solamente cuantificación enzimática sin GAG. A 2/5 (40%) se les realizó el diagnóstico solo con GAG en orina. Un paciente (20%) no se le realizó ninguna prueba.
Fuentes de financiación	Recursos propios de los investigadores.
Conclusiones de los autores	Las MPS son un grupo de enfermedades de difícil diagnóstico.

Holzgrevé 1981	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos, Alemania. No hay dato del número de instituciones ni temporalidad.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No dato.
Población	11 casos de MPS IVA con edad promedio de diagnóstico de 5.4 años.
Métodos diagnósticos	5/10 (50%) presentaron GAG elevados en orina. A todos se les realizó confirmación diagnóstica mediante cuantificación enzimática.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los GAG en orina no son útiles dado la alta proporción de falsos negativos. La cuantificación enzimática representa una prueba inequívoca para el diagnóstico.

Khedhiri 2009	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos, Tunisia. Multicéntrico. No hay datos de temporalidad.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No dato.
Población	En 7 miembros de cinco familias se diagnosticó MPS IVA. Todos tuvieron síndrome de Morquio severo.
Métodos diagnósticos	A todos los pacientes se les realizó confirmación diagnóstica mediante evaluación enzimática.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	MPS IV parece tener una relación de consanguinidad.

Lin 2014	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos, Taiwán. Multicéntrico. Retrospectivo.
Tipo de reclutamiento de pacientes	Revisión de registros clínicos y de laboratorios.
Población	Se reportaron 24 con MPS IVA con edad promedio de diagnóstico de 5.7 años. El 100% de los pacientes tuvieron niveles de actividad enzimática disminuida. A 18/24 (75%) se les realizó GAG en orina saliendo elevados en el 100% de los pacientes.
Métodos diagnósticos	Al 100% de los pacientes se les realizó electroforesis bidimensional de GAG en orina y cuantificación enzimática en leucocitos.
Fuentes de financiación	Recibió financiación del National Science Council, Taiwán, Mackay Memorial Hospital y BioMarin Pharmaceutical Inc.
Conclusiones de los autores	Todos los pacientes con MPS IVA experimentaron serias limitaciones funcionales, las cuales pueden ser disminuidas con evaluaciones regulares e intervenciones oportunas.

Mena 1976	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. No hay datos de número de centros, lugar ni temporalidad.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Se describen tres casos con osteodistrofias en las radiografías. El 66% (2/3) de los pacientes tuvieron GAG en orina elevados.
Métodos diagnósticos	En los tres casos se realizan radiografías del esqueleto, frotis periférico, biopsia de piel, calcio, fosfatemia y fosfatasa alcalina séricos. Se realizó determinación de GAG en orina cualitativos. No hay datos de cuantificación enzimática.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los autores concluyen en que los casos corresponden a síndrome de Morquio Brailsford y no a Morquio Ullrich.

Montano 2007	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Cohorte descriptiva. Registro que incluye 42 países. Multicéntrico. Prospectivo.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hubo muestreo. Se estudió la población total.
Población	Se incluyeron 326 pacientes con MPS IVA (53% hombres). El 68.4% tienen un fenotipo severo. La edad de diagnóstico fue a las 2.1 años. Como pruebas diagnósticas al 86% de los pacientes les realizaron GAG en orina, al 80% radiografías esqueléticas, 79% examen clínico y al 75% determinación de actividad enzimática.
Métodos diagnósticos	Las pruebas diagnósticas empleadas fueron examen clínico, radiografías esqueléticas, GAG en orina, biopsia de piel, cuantificación de actividad enzimática y biopsia de médula ósea.
Fuentes de financiación	Recibieron apoyo financiero de Austrian Research Society for Mucopolysaccharidoses and Related Diseases, German MPS, Italian MPSSociety, the Jacob Randall Foundation y la Bennett Foundation.
Conclusiones de los autores	El conocimiento de la historia natural de la enfermedad de Morquio permitirá obtener información más detallada sobre el manejo, eficacia de tratamientos y determinación de desenlaces de los estudios aleatorizados.

Lee 2012	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. Corea. Retrospectivo.
Tipo de reclutamiento de pacientes	Conveniencia.
Población	Diez pacientes con edad promedio de diagnóstico de 5.6 años. A ocho pacientes se les realizó GAG en orina, estando elevados en el 100% de los pacientes. A 9 pacientes se les realizó cuantificación enzimática en leucocitos y a un paciente en fibroblastos estando reducidas en el 100% de los pacientes.
Métodos diagnósticos	Se les realizó radiografías, GAG en orina, cuantificación enzimática y análisis molecular.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	La comprensión de las características clínicas y radiológicas de la MPS IVA pueden ayudar al diagnóstico temprano. La adecuada evaluación y terapia puede mejorar la calidad de vida de estos pacientes y reducir la mortalidad asociada a subluxación atlanto-axoidea.

Tilki-Szymanska 1998	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. Polonia. No hay dato de temporalidad.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Tres casos de MPS IVA en una familia de 7 personas con edades de diagnóstico a los 5,6 y 25 años. Todos los casos tuvieron niveles disminuidos de actividad enzimática. Inicialmente todos los casos tuvieron GAG en orina aumentados pero luego 2/3 (67%) tuvieron GAG en orina normales.
Métodos diagnósticos	Se les realizó GAG en orinas y cuantificación enzimática a todos los casos y familiares.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los GAG en orina no están consistentemente elevados y solo la cuantificación enzimática es la medida confiable para el diagnóstico.

Vieira 2008	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Cohorte descriptiva. Brasil. Multicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Se incluyeron 113 pacientes con MPS, de los cuales 15 (13.2%) eran MPS IVA. La edad promedio de inicio de síntomas fue 12 meses y el diagnóstico a los 72 meses.
Métodos diagnósticos	Mencionan que todos los casos fueron diagnosticados con determinación enzimática y/o pruebas moleculares. No mencionan el porcentaje de cada tecnología.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los autores consideran que hay un retraso cercano a 4.8 años que puede ser utilizado para establecer las terapias adecuadas.

Palandurkar 2011	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. India. Unicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Dos casos de MPS IVA. Un caso de 5 años y el otro de 7 años. Se hizo el diagnóstico mediante radiografías esqueléticas y GAG en orina.
Métodos diagnósticos	Radiografías esqueléticas y GAG en orina cualitativa. No hubo disponibilidad de cuantificación enzimática.
Fuentes de financiación	Recibieron apoyo financiero de la universidad de Deemed.
Conclusiones de los autores	Los autores concluyen que pudieron diagnosticar dos casos atípicos de MPS IV A usando el test de cloruro de cetilpiridinium.

Lamichhane 2013	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. Pakistán. Unicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Dos hermanos de 3 y 13 años con alteraciones esqueléticas. No hubo disponibilidad de GAG ni cuantificación enzimática.
Métodos diagnósticos	Radiografías esqueléticas, calcemia y niveles de vitamina D3.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los autores enfatizan la importancia de sospechar MPS IVA realizando un cuidadoso examen físico y realizando las técnicas diagnósticas adecuadas.

Feldman 1951	
Diseño de estudio, lugar y temporalidad	Serie de casos. Suráfrica. Unicéntrico.
Tipo de reclutamiento de pacientes	No hay dato.
Población	Se reportan cuatro casos de niños con 7, 1.2, 1.8 y 10 años. Dos niños (50%) tenían hipocalcemia. Todos presentaban alteraciones radiológicas. El resto de pruebas de laboratorios eran normales.
Métodos diagnósticos	Calcemia, radiografías esqueléticas, fosfato sérico, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, globulina sérica, colesterol, test de Wassermann para sífilis, hemograma, uroanálisis.
Fuentes de financiación	No reportan.
Conclusiones de los autores	Los autores concluyen que son los primeros casos de MPS IV en pacientes de ascendencia no europea. Además la presencia de una posible relación con la consanguineidad. Además una estrecha relación entre los diversos tipos de condrodisplasias.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)
