

DetECCIÓN PRECOZ DE MUCOPOLISACARIDOSIS Y OLIGOSACARIDOSIS EN EL PERÍODO NEONATAL MEDIANTE CRIBADO POBLACIONAL.

Revisión sistemática.

Early detection of
mucopolysaccharidosis and
oligosaccharidosis by population
screening in the newborn period.
Systematic review.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO



Detecção precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional.

Revisión sistemática.

Early detection of mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis by population screening in the newborn period.
Systematic review.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y Fundación Escola Galega de Administración Sanitaria (FEGAS).

Para citar este informe:

Maceira Rozas MC, Atienza Merino G. Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional. Revisión sistemática. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Avalia-t Nº 2006/08.

REVISIÓN EXTERNA

La Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia agradece a D. Manuel Posada de la Paz y a Da. Concepción Martín Arribas, del Instituto de Investigación en Enfermedades Raras (IER, Instituto de Salud Carlos III), así como a Da. Olaia Sardón Prado, de la Unidad de Lactantes del Hospital Donostia de San Sebastián, la colaboración desinteresada en la revisión de este documento y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación de los contenidos. Queda prohibida su reproducción, almacenamiento o transmisión por cualquier medio, sin el permiso expreso de esta Agencia.

Edita: Ministerio de Sanidad y Consumo

Impresión: Tórculo Artes Gráficas, S.A.

ISBN: 978-84-95463-46-3

Dep. Legal: C 4132-2007

NIPO: 354-07-020-3

Detección precoz de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional.

Revisión sistemática.

Early detection of mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis by population screening in the newborn period.
Systematic review.



Indice

Lista de abreviaturas	11
Resumen	13
INAHTA Structured Abstract	17
I.Introducción	21
I.1. Aspectos generales del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo	21
I.2. Mucopolisacaridosis y oligosacaridosis: aspectos generales y epidemiología	25
I.3. Justificación del tema e hipótesis de trabajo	31
II. Objetivos	33
III. Metodología.	35
III.1. Búsqueda bibliográfica	35
III.2. Criterios de selección de los estudios.	36
III.3. Selección, extracción y análisis de los datos	37
III.4. Síntesis de los estudios y valoración de la calidad.	37
IV. Resultados	39
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	39
IV.2. Estudios primarios incluidos	40
IV.2.1. Artículos sobre cribado y diagnóstico.	40
IV.2.2. Artículos sobre tratamiento y seguimiento	45
IV.2.3. Estudios de investigación en marcha.	61
V. Discusión.	63
V.1. Discusión sobre la revisión sistemática	63
V.1.1. Búsqueda bibliográfica.	63
V.1.2. Diseño de los estudios	63
V.2. Resultados de los estudios incluidos.	65
V.2.1. Respecto del diagnóstico.	65
V.2.2. Tratamiento/seguimiento de las MPS y oligosacaridosis.	66
V.3. Aspectos éticos de los programas de cribado neonatal	69
V.4. Análisis de los principios de cribado para las MPS y oligosacaridosis .73	
VI. Conclusiones y recomendaciones	77
Bibliografía	79
Glosario	91
Anexos.	97

Anexo A. Estrategia de búsqueda.99
A.1) Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas99
A.2) Bases de datos específicas de gpc99
A.3) Bases de datos generales.99
A.4) Bases de datos españolas101
A.5) Base de datos de ensayos clínicos en curso101
Anexo B. Tablas de evidencia102
B.1) Artículos sobre cribado y diagnóstico102
B.2) Artículos sobre tratamiento y seguimiento106
Anexo C. Clasificación del grado de evidencia científica116
Anexo D. Artículos incluidos en la revisión117
Anexo E. Artículos excluidos.121
Anexo F. Aspectos legales124

Índice de tablas

Tabla I.	Criterios para la inclusión de una enfermedad dentro del cribado neonatal	21
Tabla II.	Relación de alteraciones que el ACMG recomienda incluir en los programas de cribado neonatal	23
Tabla III.	Número de niños y niñas a los que se les ha detectado una enfermedad endocrinometabólica congénita en España e incidencia para el año 2005	25
Tabla IV.	Clasificación de Enfermedades Lisosomales.	26
Tabla V.	Fenotipo, defectos enzimáticos, GAG depositados y localización del gen de los diferentes tipos y subtipos de MPS	27
Tabla VI.	Tipo de MPS e incidencia estimada.	28
Tabla VII.	Manifestaciones clínicas de las MPS.	29
Tabla VIII.	Resultados después del trasplante de médula ósea en MPS I	48
Tabla IX.	Resultados comparativos según el tipo de donantes (HLA-idénticos y HLA-no idénticos) en MPS I	49
Tabla X.	Resultados tras 26 semanas de tratamiento con laronidasa en MPS I	52
Tabla XI.	Resultados de eficacia tras 53 semanas de tratamiento con idurdulfasa en MPS II	56
Tabla XII.	Ensayos de investigación en marcha.	62
Tabla XIII.	Nº de casos de MPS y oligosacaridosis en España entre 1994-2004	64
Tabla XIV.	Efectos de los distintos estudios incluidos (beneficios y efectos adversos)	68
Tabla XV.	Justificación de los criterios desarrollados por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en ampliación a los criterios de Wilson y Jungner	74

Índice de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo con los artículos seleccionados	39
---	----

Lista de abreviaturas

ACMG: *American College of Medical genetics.*

CCAA: Comunidades autónomas.

CI: Coeficiente de inteligencia.

DB: Déficit de biotinidasa.

DELFA: *Dissociation-enhanced, lanthanide fluorescence immunoassay.*

DMB: *Dimethylmethylene blue* (Azul de dimetiletil).

ECM: Errores metabólicos congénitos.

ELISA: Enzimoimmunoanálisis.

ERT: Terapia enzimática sustitutoria.

FQ: Fibrosis quística.

GAG: Glucosaminoglucanos.

Gal: Galactosemia.

GC: *Gas Chromatography* (Cromatografía de gases).

GPC: Guías de práctica clínica.

Hbs: Hemoglobinopatías.

HC: Hipotiroidismo congénito.

HFA: Hiperfenilalaninemias.

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* (Cromatografía líquida de alta resolución).

HSC: Hiperplasia suprarrenal congénita.

IDM: Índice de desarrollo mental.

IDS: Iduronato-2-sulfatasa.

iv: Intravenoso.

MPS: Mucopolisacaridosis.

MS/MS: *Tandem mass spectrometry* (Espectrometría de masas en tandem).

PCN: Programa de cribado neonatal.

rhASB: N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa.

Resumen

Introducción: las mucopolisacaridosis (MPS) y oligosacaridosis son un grupo de alteraciones metabólicas hereditarias debidas a una deficiencia de enzimas lisosómicas específicas, siendo la incidencia de las primeras de 1:25 mil recién nacidos vivos. Su diagnóstico se puede establecer mediante el análisis de glucosaminoglicanos en orina o determinando la concentración de aminoácidos y acilcarnitinas en sangre seca mediante espectrometría de masas en tándem, para detectar los metabolitos asociados a estas enfermedades.

Objetivos: efectuar una revisión sistemática de la eficacia y efectividad del cribado en período neonatal de MPS y oligosacaridosis mediante la espectrometría de masas en tándem u otras técnicas analíticas.

Métodos: revisión sistemática de la literatura desde enero de 1996 hasta diciembre de 2006, siendo las principales bases de datos biomédicas utilizadas: Medline, Embase, NHS Centre for Reviews and Dissemination (HTA, DARE) y Cochrane Library Plus. La selección de los artículos se realizó aplicando los criterios de inclusión y exclusión establecidos en cuanto al diseño de los estudios, las características de los pacientes y las variables de resultado analizadas.

Resultados y Discusión: del resultado de la búsqueda bibliográfica se seleccionaron 35 artículos (4 ensayos clínicos, 24 series de casos y 7 casos únicos). El diagnóstico (10 artículos) se realizó mediante análisis de la actividad enzimática de la enzima deficitaria en sangre (Delfia, espectrometría de masas en tándem, multiplex o fluorescencia) o a través de la detección de glucosaminoglicanos urinarios (azul-dimetimetileno, ácido-azul-alcian o electroforesis bidimensional). El tratamiento (25 artículos) consistió en reemplazo enzimático con laronidasa (MPS I), rhASB (MPS VI) e idursulfasa (MPS II) y trasplantes de células madre hematopoyéticas (MPS I, MPS VII, aspartilglucosaminuria, fucosidosis), trasplante de sangre de cordón umbilical (MPS I), de médula ósea (MPS I, MPS VI, MPS VII y α -manosidosis) y trasplante de células madre de sangre periférica (α -manosidosis).

Conclusiones y recomendaciones:

- La evidencia disponible respecto al diagnóstico y tratamiento de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis es limitada. Además, los estudios incluidos en esta revisión fueron muy heterogéneos, e hicieron difícil la comparación entre ellos, además de no permitir

emitir conclusiones definitivas y categóricas acerca de los diferentes aspectos evaluados. No se obtuvo ninguna información sobre la existencia de programas de cribado poblacional que incluyan estas patologías.

- Los diagnósticos de laboratorio empleados con más frecuencia fueron la determinación de la excreción urinaria de glucosaminoglicanos y el análisis sanguíneo o plasmático de la actividad enzimática de la enzima deficitaria. Las técnicas diagnósticas fueron muy variadas, y consiguieron la espectrometría de masas en tándem, sensibilidades y especificidades cercanas al 100% en alguna de las MPS.
- Respecto al tratamiento, los diferentes tipos de trasplante utilizados (de médula ósea, de células madre de cordón umbilical y de sangre periférica) mostraron resultados de variable efectividad.
- En los últimos años, la aparición de la terapia enzimática sustitutiva (alfa-iduronidasa, idursulfasa y N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa) está cambiando el panorama de estas enfermedades, y se obtienen resultados prometedores en el sentido de estabilizar de forma segura muchos síntomas y manifestaciones clínicas, lo que preconiza que el tratamiento precoz, antes de que se produzcan alteraciones esqueléticas o cardíacas, podría llevar a obtener mejores resultados. Sin embargo, se necesitan más datos sobre si el tratamiento con terapia enzimática sustitutiva reduce la morbi/mortalidad relacionada con el trasplante.
- En conclusión, la carencia de estudios de calidad que analicen de forma adecuada los diferentes aspectos del cribado neonatal de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis no permite recomendar en este momento su inclusión dentro de los programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo. Sin embargo, sí parece recomendable la realización selectiva de pruebas diagnósticas para la MPS y oligosacaridosis en aquellos pacientes considerados de riesgo, en concreto aquellos que manifiesten en el nacimiento, o en las primeras semanas de vida, alteraciones metabólicas o escasa ganancia de peso. En ese caso, y con vistas a facilitar un seguimiento activo y periódico, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información respecto de la evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con estas patologías.

- Por último, se recomienda la realización de estudios epidemiológicos que nos permitan conocer la distribución y frecuencia de estas enfermedades, la validez del diagnóstico mediante la determinación enzimática con espectrometría de masas en tándem y el coste-efectividad de las nuevas terapéuticas disponibles. También sería de mucha utilidad aprovechar la experiencia de los equipos de cribado existentes y la recogida rutinaria de muestras en papel, para diseñar y desarrollar estudios paralelos que evalúen resultados a largo plazo para, de esta manera, poder llegar a una conclusión definitiva sobre la utilización de estas técnicas y la implantación de este tipo de cribados en el seno de un programa neonatal.

INAHTA Structured Abstract

TITLE: «Early detection of mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis by population screening in the newborn period. Systematic review».

Author(s): Maceira Rozas MC, Atienza Merino G. **Agency:** avalia-t (Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia) **Contact:** Maceira Rozas MC **Date:** June 2007 **Pages:** 134. **References:** 85 **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **Technology:** Screening for Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses. **MeSH keywords:** «*Mucopolysacchar**», «*oligosacchar**», and «*mass screening*».

Purpose of assessment: Mucopolysaccharidoses and oligosaccharidoses are a group of hereditary metabolic diseases caused by deficiency of specific lysosomal enzymes. Mucopolysaccharidosis (MPS) incidence is 1 in 25,000 live newborns. Diagnosis can be made by analysis of glycosaminoglycans in urine or determination of amino-acid and acylcarnitine concentrations in dried blood using tandem mass spectrometry, in order to detect metabolites associated with these diseases.

Objective: To undertake a systematic review of the efficacy and effectiveness of neonatal MPS and oligosaccharidosis screening, using tandem mass spectrometry or other analytical techniques.

Clinical review: Systematic review of literature from January 1996 to December 2006. Papers were selected using inclusion and exclusion criteria based on the study design, patient characteristics and outcome variables analysed.

Data Sources: The main biomedical databases used were Medline, Embase, NHS Centre for Reviews and Dissemination, Health Technology Assessment (HTA), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) and Cochrane Library Plus. **Review process:** The selection of the studies, the critical reading, the data extraction and the evaluation of the methodological quality was carried out by two reviewers in an independent way. **Cost/economic analysis:** No. **Expert opinion:** Expert review.

Content of report/Main findings: Of the papers retrieved in the bibliographic search, 35 were selected (four clinical trials, 24 case series and 7 single cases). Diagnosis (10 papers) was performed by enzymatic activity assay of deficient blood enzyme (Delfia, tandem mass spectrometry, multiplex or fluorescence) or detection of urinary glycosaminoglycans (dimethyme-

thylene blue, Alcian blue or bidimensional electrophoresis). Treatment (25 papers) consisted of: enzyme replacement therapy with laronidase (MPS I), rhASB (MPS VI) and idursulfase (MPS II); hematopoietic stem cell transplantation (MPS I, MPS VII, aspartylglucosaminuria, fucosidosis); umbilical cord blood transplantation (MPS I); bone marrow transplantation (MPS I, MPS VI, MPS VII and α -mannosidosis); and peripheral-blood stem cell transplantation (α -mannosidosis).

Conclusions/Recommendations:

- Available evidence on the diagnosis and treatment of MPS and oligosaccharidosis is limited. Furthermore, the studies included in this review were very heterogeneous, thus rendering comparison difficult and preventing definitive and categorical conclusions from being drawn on the various aspects evaluated. No information was obtained on the possible existence of population screening programmes that include these disorders.
- Laboratory diagnoses most frequently used were: determination of urinary excretion of glycosaminoglycans; and blood or plasma assay of enzymatic activity of deficient enzyme. Diagnostic techniques were very varied, with tandem mass spectrometry registering sensitivities and specificities of close on 100% in some forms of MPS.
- Insofar as treatment was concerned, the different types of transplantation used (bone marrow, cord-blood and peripheral-blood stem cells) yielded results of varying effectiveness.
- The recent appearance of enzyme replacement therapy (alpha-iduronidase, idursulfase and N-acetylgalactosamine 4-sulfatase) is serving to change the panorama of these diseases. Promising results have been obtained in terms of safely stabilising many clinical signs and symptoms, and it is argued that treatment in the early stages –namely, before skeletal or cardiac changes have taken place- could lead to better outcomes being obtained. Yet more data are needed to establish whether treatment with enzyme replacement therapy reduces transplantation-related morbidity and mortality.
- In conclusion, the lack of quality studies which thoroughly analyse the different aspects of neonatal mucopolysaccharidosis and oligosaccharidosis screening means that their inclusion in neonatal screening programmes of congenital errors of metabolism cannot be

recommended. Selective performance of diagnostic tests for MPS and oligosaccharidosis would however appear wise among patients judged to be at risk, specifically, those who present with metabolic disorders or scant weight gain at birth or in the first weeks of life. To enable active and regular follow-up in such cases, it is considered advisable for a case registry to be established, which, for health-care, teaching and research purposes, would then pool all information on incidence, trends, survival and other aspects linked to neonatal screening of these diseases.

- Lastly, epidemiological studies should be conducted so as to enable us to ascertain the distribution and frequency of these diseases, the validity of diagnoses based on enzymatic determination with tandem mass spectrometry, and the cost-effectiveness of the new therapies available. It would be extremely useful if advantage could be taken of the experience of existing screening teams and routine collection of specimens on paper strips to design and undertake parallel studies, which would be aimed at carrying out long-term assessment of results, and enabling a definitive conclusion to be arrived at regarding the use of these techniques and implementation of this type of screening in the context of a neonatal programme.

I.Introducción

I.1. Aspectos generales del cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo

El cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo podría definirse como el conjunto de actuaciones llevadas a cabo para la detección sistemática de estas enfermedades, siendo su objetivo, buscar entre la población general a los individuos de alto riesgo y realizar en ellos las pruebas necesarias de confirmación y diagnóstico clínico y bioquímico (1). Los programas masivos de detección de errores congénitos del metabolismo (ECM) nacen como iniciativas de salud pública debido a la necesidad de un diagnóstico precoz de determinadas enfermedades.

Durante el siglo XX se produjeron distintos hitos o descubrimientos que han facilitado un mejor conocimiento de estas enfermedades. Quizás los más destacados sean el de Garrod en 1908, que formula el concepto de error congénito del metabolismo, Folling que en 1934 descubre la fenilcetonuria; y Bickel que en 1951 realiza por primera vez un tratamiento para esa enfermedad. A raíz de estos nuevos descubrimientos, en 1958 se inició en Cardiff el primer programa de cribado neonatal. Los nuevos descubrimientos de Guthrie en 1963 sobre tomas de muestras de sangre capilar impregnada en papel y el desarrollo del radioinmunoensayo en 1974 por Dussault asentaron las bases metodológicas y conceptuales actualmente vigentes, facilitando el diagnóstico y tratamiento precoces de múltiples anomalías congénitas (1).

En 1974, el Comité de Cribado Neonatal de errores del metabolismo postuló los principios que debe cumplir una enfermedad para ser incluida dentro de los programas de cribado neonatal, basándose en los criterios de Wilson y Jugner (2, 3) que vemos en la Tabla I.

Tabla I. Criterios para la inclusión de una enfermedad dentro del cribado neonatal

1. Que la enfermedad curse con daño mental y físico grave o riesgo vital en el período neonatal.
2. Que no exista posibilidad de diagnóstico clínico efectivo en período neonatal.
3. Que esté disponible un tratamiento eficaz y asequible.
4. Que la instauración del tratamiento de forma precoz mejore el pronóstico clínico.
5. Que la enfermedad tenga una incidencia relativamente elevada.
6. Que exista una metodología analítica rápida, fiable y de coste reducido.

Fuente: Cocho de Juan JA. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. (1)

Recomendaciones y criterios de los cribados neonatales de metabolopatías

Todo programa de cribado neonatal (PCN) debe garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos, con la participación informada de los padres. Asimismo, se debe garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que garanticen el tratamiento de todas las enfermedades incluidas, como requisitos fundamentales para la eficacia del programa en el cumplimiento de los objetivos y para la obtención de los beneficios asociados (3). Sin embargo, y a pesar que los programas de cribado neonatal llevan más de 45 años en marcha, existen cuestiones relacionadas con su funcionamiento que siguen siendo objeto de controversia, como por ejemplo el debate sobre la necesidad o posibilidad de realizar un cribado ampliado que ha surgido a partir de la puesta en marcha de la técnica de espectrometría de masas en tándem (1).

En los últimos años, la aparición de nuevas tecnologías ha aumentado el conocimiento sobre la etiología de muchas enfermedades, propiciando avances en su tratamiento, y abriendo camino a nuevas técnicas analíticas, denominadas múltiples, que permiten detectar varios metabolitos a partir de una única muestra y un único análisis (1). En la actualidad son numerosas las tecnologías aplicadas a la medición de diversos metabolitos en sangre impregnada en papel absorbente, de las cuales destaca el enzimoimmunoanálisis (ELISA) o la inmunofluorescencia, métodos cromatográficos (en papel, en capa fina, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía líquida de alta resolución [HPLC], cromatografía de gases [GC], estos últimos combinados con espectrometría de masas [HPLC-MS y GC-MS]) y la tecnología de ADN. La introducción de la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en el cribado neonatal ha mejorado la detección de los perfiles metabólicos en una única determinación y con una muestra de volumen pequeño. De esta manera, hoy en día pueden detectarse en los PCN muchos errores congénitos del metabolismo, como los relacionados con diversos trastornos del metabolismo de los aminoácidos y ácidos orgánicos o los defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos (3).

En este sentido, en el año 2006 se publicó el documento titulado *Newborn screening: Toward a uniform screening panel and system* (4), en el que se establecen los principios básicos y se proponen los criterios según los cuales deben evaluarse las patologías a ser cribadas, realizándose además, una serie de recomendaciones prácticas para los EEUU. En el documento se realizó un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal, sometiendo un total de 84 patologías a la opinión de 292 profesionales y organizaciones, lo que permitió finalmente clasificarlas en tres gru-

pos: el primero estuvo formado por 29 enfermedades con alta puntuación en las que se consideró recomendable el cribado, el segundo estuvo formado por 25 enfermedades con puntuaciones medias, consideradas secundarias e involucradas en el diagnóstico diferencial del primer grupo y un tercero de baja puntuación, con un total de 30 enfermedades para el que no sería aconsejable el cribado en el momento actual. En la Tabla II se puede ver el primer grupo de 29 enfermedades en el que se considera necesario realizar un cribado neonatal.

Alteraciones del metabolismo de los ácidos orgánicos	Acidemia isovalérica (IVA) Aciduria glutárica tipo I (GA I) Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) Déficit múltiple de carboxilasas (MCD) Acidemia metilmalónica (def. mutasa) (MMA-mut) Def. de α -metilcrotonil-CoA carboxilasa (MMA-Cbl A,B) Acidemia propiónica (PA) Def. β -cetotilasa
Alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos	Def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD) Def. acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD) Def. hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD) Def. proteína trifuncional (TFP) Def. primario de carnitina (TUD)
Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos	Fenilcetonuria (PKU) Enf. Orina con olor a jarabe de arce (MSUD) Homocistinuria (HCY) Citrulinemia (CIT) Academia argininosuccínica (ASA) Tirosinemia tipo I (TYR I)
Hemoglobinopatías	Drepanocitosis (Hb SS) Síndrome β -talasemia (Hb S/ β Th) Hemoglobinopatía tipo SC (Hb S/C)
Otras alteraciones	Hipotiroidismo congénito (HC) Deficiencia de biotinidasa (BIOT) Hiperplasia adrenal congénita (CAH) Galactosemia (GALT) Defectos de audición (HEAR) Fibrosis quística (CF)

Fuente: *American College of Medical Genetics (ACMG) (4).*

Situación en España

En España, el primer cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas congénitas se realizó en Granada en 1968. Diez años después, el Ministerio de Sanidad estableció el Programa de detección precoz neonatal de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito, y a partir de 1979 se organizó de forma práctica el Plan nacional de prevención de la subnormalidad. Posteriormente, las diferentes comunidades autónomas desarrollaron nuevos programas y actividades de cribado.

En España en octubre del 2006 (5) existían 21 laboratorios o centros de cribado neonatal. De estos, cuatro se encuentran en Andalucía, dos en Aragón, dos en la Comunidad Valenciana y el resto de comunidades autónomas (CCAA) dispone de un laboratorio. Todos los programas de cribado están bajo la tutela de las consejerías de sanidad respectivas, y en la mayoría de ellas dependen de las direcciones generales de salud pública. La captación es universal y se realiza en todos los centros sanitarios públicos y privados donde hay nacimientos.

Todos los programas de cribado existentes realizan el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito (HC) (5) y de hiperfenilalaninemias (HFA), y la participación para estas enfermedades es del 99,7%.

En 7 CCAA se realiza el cribado neonatal de fibrosis quística (FQ) con una cobertura global (de la población española) del 30,17% de los recién nacidos.

En 5 CCAA se realiza el cribado neonatal de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) (cobertura global del 24,11%).

En 4 CCAA se realiza el cribado neonatal de otras aminoacidopatías (cobertura global del 13,8%).

En 3 CCAA, se realiza el cribado neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías (cobertura global del 21,67%).

En 3 CCAA se recogen muestras de orina sobre papel para estudio de aminoácidos.

En 1 CCAA se realiza la detección precoz de galactosemia (Gal), déficit de biotinidasa (DB), con una tecnología de espectrometría de masas en tándem para cribado neonatal de trastornos de aminoácidos, ácidos orgánicos y oxidación de ácidos grasos (cobertura global del 4,44%).

El número de recién nacidos a los que se les ha detectado una enfermedad endocrinometabólica congénita en España y la incidencia de la patología en el año 2005 se muestra en la siguiente tabla (Tabla III). Las cifras se refieren a niños detectados, no existiendo datos de la confirmación clínica de estas detecciones ni del seguimiento.

Tabla III. Número de niños y niñas a los que se les ha detectado una enfermedad endocrinometabólica congénita en España e incidencia para el año 2005

Enfermedad	Nº de casos	Incidencia
Hipotiroidismo congénito (HC)	239	1/2000
Hiperfenilalaninemias (HFA)	67	1/7000
Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC)	8	1/13900
Fibrosis quística (FQ)	24	1/5900
Anemia falciforme y otras hemoglobinopatías (Hbs)	443	1/230
Otras aminoacidopatías	10	1/5100
Deficiencia de la biotinidasa	0	-
Galactosemia	2	1/10500
Detectados por tms	6	1/3500

Fuente: Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España (5)

I.2. Mucopolisacaridosis y oligosacaridosis: aspectos generales y epidemiología

Las mucopolisacaridosis (MPS) constituyen un grupo de afecciones metabólicas hereditarias debidas a un déficit de enzimas lisosómicas específicas, y se engloban dentro de las denominadas enfermedades por depósito lisosómico (6). Esta deficiencia enzimática interfiere en la función celular produciendo una acumulación intracelular de glucosaminoglucanos (GAG) en células, sangre y tejido conectivo, lo que explica el carácter multisistémico de estas patologías. Produce daños celulares permanentes y progresivos que afectan al aspecto y capacidades físicas de los órganos, al funcionamiento del propio organismo y, en la mayoría de los casos, al desarrollo mental (7, 8). El hallazgo de cantidades excesivas de GAG en la orina de los pacientes afectados, es una de las características principales. La naturaleza ubicua de los GAG en el tejido conjuntivo se manifiesta mediante un amplio espectro de efectos clínicos, dependiendo el tipo de GAG acumulado, del déficit enzimático específico.

Actualmente se conocen los diferentes subtipos de enfermedades por depósito lisosómico, clasificándose habitualmente por sus deficiencias enzimáticas más que por sus datos clínicos (Tabla IV) (9):

Tabla IV. Clasificación de Enfermedades Lisosomales	
Mucopolisacaridosis	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de hurler, Hurler-Scheie y Scheie (MPS I) • Síndrome de Hunter (MPS II) • Síndrome de Sanfilippo, A, B, C y D (MPS III A, B, C y D) • Síndrome de Morquio A y B (MPS IV A y B) • Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS VI) • Deficiencia de β-glucuronidasa o síndrome de Sly (MPS VII)
Oligosacaridosis o Glucoproteínosis	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de α-manosidasa • Deficiencia de β-manosidasa • Deficiencia de α-fucosidasa • Sialidosis • Galactosialidosis • Aspartilglucosaminuria • Enfermedad de Schindler
Esfingolipidosis	<ul style="list-style-type: none"> • Gangliosidosis GM 1 • Gangliosidosis GM 2 <ul style="list-style-type: none"> ~ Enfermedad de Tay-Sachs y variante B1 ~ Enfermedad de Sandhoff ~ Gangliosidosis GM2 por déficit de proteína activadora • Enfermedad de Gaucher <ul style="list-style-type: none"> ~ Enfermedad de gaucher por déficit de SAP-2 • Enfermedad de Niemann-Pinck tipo A • Enfermedad de Niemann-Pinck tipo B • Enfermedad de Niemann-Pinck tipo C • Enfermedad de fabry • Leucodistrofia metacromática <ul style="list-style-type: none"> ~ Leudistrofia metacromática por déficit de SAP-1 • Deficiencia múltiple de susfatasa • Leucodistrofia de Krabbe
Defectos en el procesamiento y el transporte de las hidrolasas ácidas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de las células con inclusión (Y-cell disease o mucopolipidosis II) • Polidistrofia pseudo-Hurler (mucopolipidosis III)
Defectos lisosomales por alteración de una proteína de transporte	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de salla • Enfermedad por almacenaje de ácido siálico, forma infantil • (Ver también acidemia metilmalónica por retención de B12 y cistinosis en: acidurias orgánicas/aminoacidopatías)
Otras enfermedades lisosómicas	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de α-glucosidasa o Enfermedad de Pompe • Enfermedad de Wolman • Enfermedad por almacenaje de ésteres del colesterol • Ceroidolipofuscinosis neuronal, infantil (CLN1) • Ceroidolipofuscinosis neuronal, infantil tardía (CLN2) • Picnodisostosis

Fuente: Asociación Española para el estudio de los errores congénitos del metabolismo (9).

Respecto a las mucopolisacaridosis, se han identificado siete tipos clínicos con diversos subtipos, presentando la mayoría de los pacientes un período de desarrollo normal seguido de una disminución funcional física y/o mental. La clasificación de las MPS con epónimos, defectos enzimáticos, glucosaminoglucanos depositados y localización del gen puede verse en la siguiente Tabla V (6, 10):

Tabla V. Fenotipo, defectos enzimáticos, GAG depositados y localización del gen de los diferentes tipos y subtipos de MPS				
Tipos MPS	Fenotipo	Enzima deficiente	GAG depositado	Localización del gen
I	<ul style="list-style-type: none"> • Hurler (grave) • Hurler-Scheie (intermedio) • Scheie (leve) 	α -L-iduronidasa	DS/HS	4p16.3
II	Hunter (único MPS donde sólo la madre puede transmitir el gen defectuoso)	Iduronato-L-sulfatasa	DS/HS	Xq28
IIIA	Sanfilippo	Heparan-N-sulfatasa (el más grave)	HS	17q25.3
IIIB		α -N-Ac-glucosaminidasa		17q21.1
IIIC		AcCo- α -glucosaminidacetiltransferasa		14q o 21q?
IIID		N-acetilglucosamina-6-sulfatasa		12q14
IVA	Morquio	galactosa-6-sulfatasa	QS	16q24.3
IVB		β -Galactosidasa		3p21.3
VI	Maroteaux-Lamy	N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa	DS	5q11-q13
VII	Sly	β -glucuronidasa	DS/HS	7q21.11
IX	Déficit de hialuronidasa	Hialuronidasa	Hialuronán	3p21.3
DS: dermatán sulfato, HS: heparán sulfato, QS: queratán sulfato				

Fuente: Grabowski G. Rev. chil. nutr. [online] (6).

Epidemiología

La incidencia de las MPS se estima entre 1 por cada 25.000 recién nacidos vivos en Estados Unidos, aunque presentan diferentes valores dependiendo del tipo clínico (8, 10), Tabla VI.

Tabla VI. Tipo de MPS e incidencia estimada

	Tipo MPS	Incidencia estimada
MPS I	Síndrome de Hurler	1:100.000 recién nacidos
	Síndrome de Scheie	1:500.000 recién nacidos
	Síndrome de Hurler-Scheie	1:115.000 recién nacidos
MPS II	Síndrome de Hunter	1:100-150.000 nacimientos masculinos
MPS III	Síndrome de Sanfilippo	1:70.000 recién nacidos
MPS IV	Síndrome de Morquio	1:200.000 recién nacidos
MPS VI	Síndrome de Maroteaux-Lamy	
MPS VII	Síndrome de Sly	1:250.000 recién nacidos
MPS IX		Sólo un caso diagnosticado hasta el año 2001.

Fuente: National Institute of neurological disorders and stroke (8); Mabe S P. Rev. chil. nutr. [online] (10).

Con respecto a las oligosacaridosis o glucoproteinosis, hemos visto que algunas de estas enfermedades aparecen por localizaciones geográficas, y así mientras que en España no se ha detectado ningún caso de fucosidosis, en el mundo hay descritos 100, de los que 30 están en Italia (11). Lo mismo ocurre con las aspartilglucosaminurias, de las que en el mundo hay detectadas 250, y la mayoría están en Finlandia, según la Asociación de Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados (12).

Perfil genético

Las MPS son enfermedades que se heredan como una condición mendeliana autosómica recesiva simple, lo que significa que es necesario presentar mutaciones en ambas copias del gen para que los individuos estén afectados por la enfermedad (excepto en la MPS II, o síndrome de Hunter, en el cual sólo la madre transmite el gen defectuoso, ya que está asociada al cromosoma X), mientras que los portadores asintomáticos (heterocigotos) poseen una copia normal y otra mutada. En parejas en los que ambos miembros son portadores, el riesgo de tener un hijo con la enfermedad es de un veinticinco por ciento (6, 7). Las oligosacaridosis son también enfermedades hereditarias, y su transmisión es, como en las anteriores, autosómica recesiva.

Signos y síntomas

Las MPS comparten muchas características clínicas, pero también hay síntomas que son más propios de un tipo de patología que de otro, y a su vez

poseen diversos niveles de gravedad. Puede ser que estas características no sean evidentes al nacer, pero progresan a medida que se produce el almacenamiento de glicosaminoglicanos, afectando la estructura esquelética, tejidos conectivos y demás órganos. Dependiendo del subtipo de MPS, los individuos afectados pueden tener un nivel de inteligencia normal o sufrir retrasos graves, padecer problemas en el desarrollo o alteraciones del comportamiento (10).

Los síntomas físicos incluyen generalmente rasgos faciales toscos (puente nasal plano y labios, boca y lengua gruesos), baja estatura con el tronco desproporcionadamente corto, displasia y otras irregularidades esqueléticas, engrosamiento de la piel, aumento del tamaño de órganos (hígado o bazo), presencia de hernias e hipertriosis (8, 10). En la Tabla VII pueden verse las principales manifestaciones clínicas de las MPS:

Tabla VII. Manifestaciones clínicas de las MPS							
MPS	Faz tosca	Retraso del desarrollo psicomotor	Talla baja	Displasia esquelética	Opacidad corneal	Comp. cardíaco	Hepatoesplenomegalia
I-Hurler	+++	+++	++	+++	++	++	++
I-Hurler-Scheie	++	+/-	+	++	+	++	+
I-Scheie	+/-	-	+/-	+	+	+	+/-
II severa	++	+	+	++	-	+	+
II leve	+	+/-	+	++	+/-	+	+
III	+	+++	-	+	-	+/-	+
IV	+/-	-	+++	+++	+	+	+
VI severa	++	-	++	++	++	++	++
VI leve	+	-	+	+	+	+	+
VII	+/-	+	+/-	+	+/-	-	++

- ausente, +/- leve o ausente, + leve, ++ moderada, +++ severa

Fuente: Mabe S P. Rev. chil. nutr. [online] (10).

Diagnóstico. Técnica de cribado

La espectrometría de masas en tándem está siendo utilizada actualmente en algunos programas de cribado neonatales para cuantificar la presencia y, en su caso, el nivel de aminoácidos y acilcarnitinas en muestras de sangre seca procedentes del talón del neonato, con el fin de detectar metabolitos asociados a enfermedades graves potencialmente diagnosticables y tratables en etapas precoces de la vida (13). Hasta el momento este método de diagnóstico ha sido eficaz a la hora de detectar siete enfermedades asociadas con deficiencias en enzimas lisosomales: síndromes de Krabbe, Pompe, Nieman-Pick, Gaucher, Fabry, Tay-Sachss y Hurler. En estos casos, existe un interés especial para anticipar el diagnóstico, al disponerse de tratamientos o estar próxima su aparición, lo que permitiría cambiar el curso de la enfermedad (14-16).

Otro de los métodos para realizar el diagnóstico de las MPS es el análisis de glicosaminoglicanos en una muestra de orina de 24 horas, con el que se pueden utilizar métodos semicuantitativos (test de Berry), cuantitativos (test de azul de dimetiletil (DMB)) y cualitativos (cromatografía en capa fina o electroforesis uni o bidireccional de los glicosaminoglicanos excretados por la orina para identificar el tipo eliminado en exceso). La identificación de los glicosaminoglicanos ayuda a dirigir el estudio enzimático en leucocitos y/o plasma, lo que permite confirmar o descartar el diagnóstico de la MPS (10). El diagnóstico de las oligosacaridosis se realiza determinando el perfil cromatográfico típico de los oligosacáridos urinarios. En el caso de la sialidosis tipo 1 y 2, los resultados se confirman con la determinación de la actividad enzimática de α -D-neuraminidasa en fibroblastos, amniocitos o en el trofoblasto (17).

Tratamiento

Hoy en día y de forma generalizada, la asistencia médica de las MPS se orienta al tratamiento de las condiciones sistémicas y a mejorar la calidad de vida de la persona. De esta manera, la terapia física y el ejercicio diario pueden retrasar problemas comunes y mejorar la capacidad de movimiento. Los cambios en la dieta no previenen la progresión de la enfermedad, aunque el consumo limitado de leche, azúcar y productos lácteos ha ayudado a algunos individuos que presentaban mucosidad excesiva (7, 8, 10, 18).

Para las MPS tipos I y IV, el trasplante de médula ósea ha sido considerado como una opción, ya que puede conseguir ralentizar la progresión o revertir algunos síntomas en determinados pacientes. Sin embargo, esta

técnica no está libre de riesgos y limitaciones, y no está claro que pueda prevenir daños ulteriores a determinados órganos o tejidos. Otra opción de tratamiento para la MPS I es la terapia enzimática sustitutoria, aunque parece ser solamente útil en las formas moderadas, reduciendo los síntomas y los dolores no neurológicos. Por último, el trasplante de células madre obtenidas de sangre del cordón umbilical ha tenido un éxito limitado en el tratamiento de las mucopolisacaridosis (7, 8, 10, 18).

Actualmente se está trabajando en la identificación de los genes asociados a las mucopolisacaridosis y en terapias que sustituyen la ausencia o escasez de las enzimas necesarias para sintetizar las cadenas de azúcares en modelos animales, con lo que es posible que en un futuro próximo se pueda emplear la terapia génica en seres humanos.

Respecto al tratamiento de las oligosacaridosis o glicoproteinosis, es únicamente sintomático, aunque en las fucosidosis se ha publicado un caso de tratamiento mediante trasplante alogénico de médula ósea (6).

Prevención

No existe ninguna medida preventiva específica para este tipo de enfermedades, pero para alguna MPS están disponibles pruebas bioquímicas que identifican a individuos sanos portadores del gen defectuoso. Existe también la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal mediante amniocentesis y pruebas de vellosidades coriónicas para verificar si el feto es portador de una copia del gen defectuoso o si padece el trastorno (7, 8).

I.3. Justificación del tema e hipótesis de trabajo

La inclusión de nuevas enfermedades en un cribado neonatal dependerá, entre otros aspectos, de la propia enfermedad, de su prevalencia al nacimiento, de los resultados previos del estudio piloto realizado y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública, y no debe iniciarse si las ventajas de una detección temprana para el neonato no están claramente definidas y si no hay garantías de la adecuada provisión a todos los casos detectados de un correcto diagnóstico, tratamiento y seguimiento por parte del sistema sanitario asistencial. Por este motivo y cara a una hipotética ampliación del cribado neonatal a las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, se considera necesario realizar una revisión sistemática que aborde los aspectos de su eficacia y efectividad.

II. Objetivos

- Realizar una revisión sistemática acerca de la evidencia científica existente en la actualidad sobre la eficacia y efectividad del cribado en período neonatal de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis mediante la espectrometría de masas en tándem u otras técnicas analíticas.

III. Metodología

III.1. Búsqueda bibliográfica

Para intentar dar una respuesta a los objetivos de este informe, se llevó a cabo una búsqueda de la literatura científica, abarcando el período comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2006. La estrategia ha incluido, entre otros, los términos “*Mucopolysacchar**”, “*oligosacchar**”, y “*mass screening*”, (las estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos se muestran en el anexo A).

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas:
 - *Cochrane Library Plus*
 - *Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination*: en esta última se incluyen las bases de datos HTA (*Health Technology Assessment*) que contiene informes de evaluación, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) que contienen revisiones de efectividad) y NHSEED (*Economic Evaluation Database*) con documentos de evaluación económica.
- Bases de datos específicas de Guías de Práctica Clínica (GPC):
 - *Tripdatabase*: en ella se recogen guías de medicina basada en la evidencia, como las de la *National Guideline Clearinghouse*, *NeLH Guidelines Finder*, etc, que están organizadas en tres áreas geográficas: norteamericanas, europeas y otras.
 - Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior).
 - Buscadores especializados en este tipo de documentos, como *Pubggle*.
- Bases de datos generales:
 - *Medline*, *Embase* e *ISI Wok*
 - Base de datos españolas (IME, IBECS)
- Bases de datos y repositorios de proyectos de investigación en curso:
 - *National Research Register*
 - Buscadores generales

De modo adicional se recogió información general localizada a través de buscadores como Google Académico hasta mayo del 2007.

Todo el proceso de búsqueda se completó mediante una revisión manual de la bibliografía referida en los artículos localizados.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en un gestor de referencias bibliográficas (Endnote), con el fin de eliminar los duplicados. Tras la lectura de los resúmenes de los artículos resultantes, se realizó una selección de estudios y posteriormente una revisión manual de la bibliografía referida en los mismos.

III.2. Criterios de selección de los estudios

La selección de los artículos se realizó de acuerdo con unos criterios previamente establecidos en función de los objetivos de esta revisión y que se detallan a continuación:

- En cuanto al diseño de estudio:
 - Criterios de inclusión: meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y estudios de un solo caso.
 - Criterios de exclusión: revisiones narrativas, cartas al editor, editoriales, comentarios y comunicaciones a congresos.
- En cuanto a la patología:
 - Criterios de inclusión: mucopolisacaridosis y oligosacaridosis.
- En cuanto a las variables de resultado:
 - Criterios de inclusión: estudios que midan la efectividad del cribado de mucopolisacaridosis en términos de resultados en salud (mejoría clínica, supervivencia o calidad de vida).
- En cuanto al idioma:
 - Criterios de inclusión: artículos publicados en castellano, inglés, italiano, francés y portugués.

III.3. Selección, extracción y análisis de los datos

Los artículos fueron seleccionados considerando los criterios de inclusión y exclusión citados en el apartado anterior. A continuación se realizó una lectura crítica y se extrajeron los datos para una posterior evaluación de la eficacia y efectividad mediante las fichas de lectura crítica v1.0 del programa desarrollado por Odei, S.A. para OSTEBA (Servicio de Evaluación de Técnicas Sanitarias del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco¹).

III.4. Síntesis de los estudios y valoración de la calidad

En el anexo B figuran las tablas de evidencia con la información básica de cada uno de los artículos incluidos en este informe. Los resultados fundamentales que se deben tener en cuenta en la evaluación de la mucopolisacaridosis y oligosacaridosis se presentan en el apartado de resultados.

La calidad del nivel de los estudios incluidos se valoró según su diseño, siguiendo la jerarquía de evidencia científica de mayor a menor importancia, según la escala de calidad de la evidencia científica de Jovell y Navarro-Rubio (Anexo C) (19).

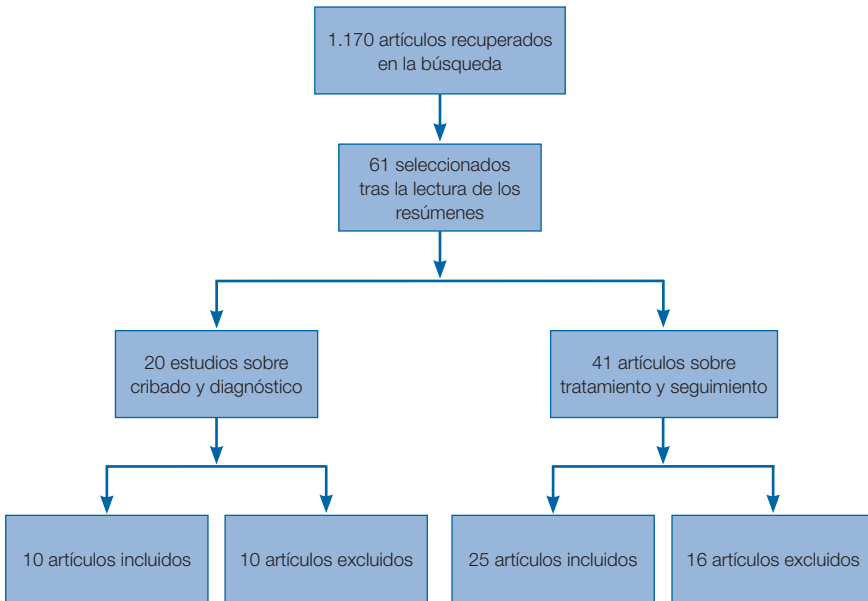
1 Fichas de lectura crítica disponible en: http://www.osasun.ejgv.euskadi.net/r52-478/es/contenidos/informacion/metodos_formacion/es_1207/leccri.html

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

De la búsqueda realizada en la literatura científica se recuperaron un total de 1.170 artículos, y se seleccionaron, tras una primera revisión en base a la lectura de los resúmenes, 61 artículos, de los cuales 20 eran sobre cribado y diagnóstico y 41 sobre tratamiento y seguimiento. Una vez evaluados mediante su lectura a texto completo, se excluyeron 26 por no cumplir con los criterios de selección establecidos (10 del grupo de cribado y 16 del de tratamiento). Finalmente se incluyeron un total de 35 estudios (10 sobre cribado y diagnóstico y 25 sobre tratamiento y seguimiento). Los artículos incluidos figuran en el anexo D, así como los artículos excluidos y las razones de su exclusión figuran en el anexo E.

Figura 1. Diagrama de flujo con los artículos seleccionados



IV.2. Estudios primarios incluidos

IV.2.1. Artículos sobre cribado y diagnóstico

Determinaciones en muestras de sangre

En el año 2006, **Dean *et al*** (20) publicaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar la seguridad diagnóstica de la determinación de la proteína IDS (iduronato-2-sulfatasa) y de su actividad enzimática en muestras de sangre seca y plasma, mediante la técnica Delfia® y el análisis del 4-metilumbeliferil-sulfato, respectivamente. Para ello realizaron un estudio retrospectivo con muestras consecutivas de pacientes diagnosticados de MPS II, y utilizaron como controles muestras de individuos sin la enfermedad tomadas al nacimiento. Los resultados revelan una casi total ausencia de actividad de IDS en las muestras de sangre de pacientes diagnosticados de MPS II, en comparación con la sangre y el plasma de los controles. Los autores concluyen que la medida de la concentración y de la actividad de la proteína IDS permite identificar la mayoría de pacientes con MPS II mediante muestras de sangre seca y plasma.

El objetivo del estudio de **Meikle *et al*** (21), publicado en el año 2006, fue desarrollar una tecnología multiplex para la identificación de once enfermedades lisosomales usando muestras de sangre seca de recién nacido. La determinación se realizó en muestras de sangre de 111 pacientes diagnosticados de enfermedades lisosomales (92 muestras de sangre procedente de Australia y 19 procedentes de Dinamarca) y en 599 controles de los que 426 fueron recién nacidos sanos (185 procedentes de Australia y 241 de Dinamarca) y 173 adultos procedentes de Australia. Entre las 11 enfermedades investigadas había cuatro mucopolisacaridosis, cuyos marcadores proteicos respectivos eran: la α -iduronidasa (MPS I), la iduronato-2-sulfatasa (MPS II), la sulfamidasa (MPS III-A) y la N-acetil-galactosamina-4-sulfatasa (MPS VI). Los autores concluyen que la determinación de proteínas mediante una combinación de marcadores proporciona un sistema práctico de identificación de enfermedades lisosomales en los recién nacidos, aunque también sugieren la validación de la técnica mediante estudios experimentales.

Meikle J *et al* (22) en el año 2004 realizaron un estudio para evaluar el uso de proteínas marcadoras mediante determinaciones inmunes cuantitativas y de los metabolitos marcadores mediante espectrometría de masa en tándem para la identificación en recién nacidos de desórdenes lisosomales por depósito. El método usado fue el análisis retrospectivo de las tarjetas de Guthrie de recién nacidos de Dinamarca durante el período 1982-1997. Se

recuperaron las muestras de 47 pacientes con 12 tipos de desórdenes lisosomales, así como 227 muestras control de recién nacidos del mismo período y 273 muestras adicionales de un centro australiano. De dos proteínas y 94 marcadores metabólicos se seleccionaron y evaluaron 15 para su empleo en la identificación de las alteraciones lisosomales por depósito. Los marcadores glucoesfingolípidos y oligosacáridos mostraron una sensibilidad y especificidad del 100% en la identificación de la α -manosidosis, la MPS IV-A y la MPS III-A, entre otras. La sensibilidad para la sialidosis fue menor, y no se identificaron marcadores útiles para la MPS II. Los autores concluyen que la tecnología actual permite la detección sistemática neonatal de determinadas alteraciones lisosomales por depósito, aunque es necesario profundizar más para ofrecer una amplia cobertura en un programa específico y viable.

El objetivo del estudio de **Chamoles *et al*** (23) del año 2001 fue describir la determinación de ocho enzimas lisosomales en muestras de sangre seca en papel de filtro donde se medía la actividad enzimática mediante fluorescencia y estudio de la iduronato-sulfatasa, lo que permitiría el cribado de 12 enfermedades lisosomales que se manifiestan con un fenotipo análogo al síndrome de Hurler. Se analizaron las muestras de 57 pacientes y de 46 portadores de la enfermedad, además de 85 controles sanos (50 adultos y 35 recién nacidos). Las ocho enfermedades analizadas fueron la MPS I, IV-B, VI, y VII, la galactosialidosis, fucosidosis, α -manosidosis y la mucopolidosis II/III. Se utilizaron dos métodos de análisis enzimático mediante fluorescencia y estudio de la iduronato-sulfatasa en las muestras de sangre del papel de filtro, las cuales se mantuvieron almacenadas durante 21 días para comprobar su estabilidad. Los resultados obtenidos mostraron unas actividades enzimáticas más altas en recién nacidos que en adultos para un total de seis enzimas, y no se observaron cambios significativos en las actividades enzimáticas después del almacenamiento. En el estudio concluyó que la metodología empleada es fiable y sensible para medir la actividad enzimática de enfermedades lisosomales en muestras de sangre seca en papel de filtro, con la necesidad de estudiar una población mayor para validar el método.

Determinaciones en muestras de orina

El estudio de **Mahalingam *et al*** (24) publicado en el año 2004, tuvo como objetivo el análisis cuantitativo y cualitativo de GAG urinarios como método diagnóstico de MPS en población clínicamente sospechosa. Se realizó un análisis cuantitativo en muestras de orina de 219 pacientes sospechosos de padecer una MPS y de 91 individuos sanos, mediante el método de formación de complejos ácido-azul alcian y una determinación cualitativa mediante una cromatografía secuencial en capa fina multisolvent. Los resultados

mostraron una mayor concentración de GAG en orina en el grupo sospechoso de MPS que en el grupo control, con lo que disminuía la excreción de GAG con la edad en cualquiera de los grupos y no dependía del sexo del paciente. Los autores dividieron a los 219 pacientes en tres grupos, según la naturaleza del GAG excretado, y había 37 pacientes sospechosos de padecer MPS I/II/VI/VII, 58 pacientes sospechosos de MPS III y 124 para MPS IV o no padecer dicha enfermedad. Dentro de este grupo se les realiza un análisis para diferenciar MPS IV-A (N-acetilgalactosamina-6 sulfatas) y MPS IV-B (b-galactosidasa), de ellos 88 no presentaban MPS y 36 se sospechaba que sí. En la reevaluación de la cuantificación de GAG excretada en orina, los resultados fueron los siguientes: grupo 1 (MPS I/II/VI/VII): de los 37 pacientes 4 presentaban valores normales; grupo 2 (MPS III): 33 de 58 pacientes tenían valores normales de GAG; grupo 3 (MPS IV): 23 de 36 presentaban valores normales y en el último grupo de no MPS 26 de 88 tenían la enfermedad. Los autores concluyen que el análisis cuantitativo de GAG excretada en orina no verifica de forma definitiva el diagnóstico de MPS, lo que hace necesaria una valoración cualitativa para el diagnóstico definitivo.

En el año 2002 **Whitley et al** (25) publicaron un estudio cuyo objetivo fue desarrollar un método automatizado para el diagnóstico temprano de MPS, mediante la cuantificación directa de GAG en pequeñas muestras de orina obtenida en una matriz de papel. Para ello utilizaron muestras de orina de enfermos con MPS de distintos países (EEUU, Canadá, Gran Bretaña, Australia y Austria), realizando una cuantificación rápida y directa de la excreción urinaria de GAG mediante el azul-1,9-dimetilmetileno. Se analizaron 236 muestras de pacientes correspondientes a 96 pacientes con MPS (MPS I, n=113, MPS II, n=46, MPS III, n=43, MPS IV, n=17, MPS VI, n=14, MPS VII, n=3). La comparación se realizó con 60 muestras de 24 individuos sanos y tan sólo un individuo sano se informó como enfermo. El método permitió la diferenciación de las distintas MPS, sobre todo cuando existía más de una muestra del mismo paciente. Los autores consideran que la automatización del método azul 1,9-dimetilmetileno proporciona la tecnología necesaria para poder realizar el cribado de MPS en recién nacidos.

Chiaratti et al (26) publicaron un estudio en el año 2001 en el que evaluaron la detección precoz de errores congénitos del metabolismo en un intento de iniciar un tratamiento de soporte antes de la aparición de manifestaciones clínicas. El estudio se realizó en los nacidos en el hospital de São Paulo durante un período de 14 meses. Se seleccionaron 101 niños que presentaban los siguientes criterios de inclusión: presencia de hipoglucemia clínica o asintomática, acidosis metabólica, ictericia, dificultad en la ganancia de peso, diarrea, vómitos, hepatomegalia y/o esplenomegalia, cataratas,

apnea, convulsiones e hipo o hipertensión. En el laboratorio se realizaron las pruebas rutinarias de detección de errores congénitos del metabolismo, y concretamente, para las MPS se utilizaron los test CTA Bromide y azul de Toluidina, y se realizó una segunda determinación confirmatoria cuando los resultados eran positivos. La mayoría de resultados positivos se presentaron en niños prematuros y en los que realizaron la prueba en la primera semana de vida, aunque sin significación estadística. Los autores concluyen exponiendo que en la realización de un cribado son importantes tanto las pruebas bioquímicas como la investigación clínica multidisciplinar y especializada, y que deben sospecharse errores congénitos de metabolismo siempre que un paciente presente perturbaciones metabólicas o manifestaciones neurológicas sin causa aparente.

El objetivo del trabajo de **Chuang *et al*** (27) realizado en 2001, fue presentar los protocolos de cribado de MPS que tienen establecidos y mostrar la interpretación de los resultados de la electroforesis bidimensional utilizada en la determinación de MPS. Para esto realizaron el estudio retrospectivo de 37 muestras de orina de pacientes con MPS (4 MPS I-Hurler, 15 MPS II-Hunter, 10 MPS III-Sanfilippo, 5 MPS IV-Morquio y 3 MPS VI-Maroteaux-Lamy). En las muestras de orina, de entre 10-20 ml de volumen, la determinación de GAG se realizó mediante el método del azul-dimetilmetileno (DMB) y la electroforesis bidimensional, y se realizó una comparación con 69 muestras de individuos sanos menores de 2 años (n=25), entre 2-17 años (n=24) y entre 18-42 años (n=20). Los resultados mostraron que el nivel de creatinina en orina fue proporcional a la edad e inversamente proporcional al cociente DMB/creatinina. En el grupo control, el cociente DMB/creatinina mostró diferencias significativas ($p < 0,001$) al comparar el grupo de menores de 2 años con el de 2-17 años y con el de 18-42 años. Respecto al grupo de casos, el cociente DMB/creatinina fue más alto en la MPS II que en el resto de enfermedades. Los autores consideran que la electroforesis bidimensional proporciona una buena separación de los GAG urinarios y que el método DMB aporta una estimación de la concentración de GAG en orina, siendo los dos métodos estudiados, específicos, sensibles y fáciles de utilizar en el cribado y diagnóstico de MPS.

Determinaciones en muestras de sangre y orina

El estudio realizado por **Tomatsu *et al*** (28) en el año 2004 tuvo por objetivo la determinación en sangre y orina de keratán-sulfato mediante ELISA para el diagnóstico de pacientes con MPS IV-A, también llamado síndrome de Morquio, debido al aumento de almacenamiento de esta sustancia en la estructura esquelética. Se analizaron las muestras de sangre de 45 pacientes

con MPS IV-A (35 MPS IV-A severa y 9 leve) y 59 muestras de orina (47 MPS IV-A severa y 12 leve). Los controles utilizados fueron 117 muestras de sangre y 95 de orina de controles sanos. Los autores observaron que la concentración de keratán-sulfato, tanto en sangre como en orina, varía con la edad del individuo, y existe una relación significativa entre la severidad de la MPS IV-A y la concentración urinaria de keratán-sulfato ($p = 0,001$). La concentración sanguínea de keratán-sulfato también presentó un aumento aunque no estadísticamente significativo. Los autores concluyen que la determinación en sangre y orina de keratán-sulfato mediante ELISA es útil para el diagnóstico de las MPS IV-A.

Otro estudio, realizado en el año 2003 por **Ramsay et al** (29) tuvo como objetivo determinar los niveles de mono/disacáridos en fluidos biológicos de pacientes con MPS mediante un espectrómetro de masas en tándem con fuente de ionización electrospray, utilizando como estándar interno un monosacárido marcado con deuterio [2H3]. Las muestras analizadas fueron de sangre, plasma y orina de pacientes con MPS de los tipos I, II, III-A, III-B, III-C, III-D, IV-A y VI. Las determinaciones en orina se realizaron en 34 casos (3 MPS I, 3 MPS II, 2 MPS III-A, 4 MPS III-B, 2 MPS III-C, 2 MPS III-D, 8 MPS IV-A y 10 MPS VI) y 24 controles sanos divididos en tres grupos de edad (siete entre 0-2 años, nueve entre 2-16 años y 8 mayores de 16 años). Se realizó una determinación urinaria de oligosacáridos sulfatados y se obtuvo un aumento de HexNAcS² total en todos los casos de MPS, aunque en los tipos III-A, IV-A y VI presentaron una diferencia mayor, siendo característico el gran aumento de HexNAcS² y GALNAc4,6S³ en la MPS VI. Tras el trasplante de médula ósea los valores de HexNAcS disminuyeron de forma progresiva, aunque siguieron estando fuera del rango normal. Las determinaciones en plasma se realizaron en 36 enfermos (4 MPS I, 4 MPS II, 5 MPS III-A, 3 MPS III-B, 3 MPS III-C, 3 MPS III-D, 4 MPS IV-A y 10 MPS VI) y en 61 controles sanos (16 entre 0-2 años, 20 entre 2-16 años y 25 mayores de 16 años). Los HexNAcS² y HexNAcS-UA⁴ sufrieron un aumento en relación directa con la severidad de la enfermedad, y se observan mayores valores de HexNAcS en las MPS IV-A y III-D. El análisis en sangre se realizó en 12 enfermos (2 MPS I, 2 MPS II, 1 MPS III-A, 2 MPS III-D, 1 MPS IV-A y 4 MPS VI) y 58 controles sanos divididos en dos grupos, 24 neonatos y 34 adultos. Los resultados mostraron un caso de MPS VI con HexNAcS elevado frente a los controles neonatos y aumento de HexNAcS en mayoría

2 HexNAcS: N-acetilhexosamina sulfato.

3 GALNAc4,6S: N-acetil- α -D-galactosamina 4,6 sulfato.

4 HexNAcS-UA: N-acetilhexosamina sulfato ácido urónico.

de MPS en comparación con los controles adultos (de carácter significativo en los tipos III-D, IV-A y VI). Los autores concluyen que la determinación urinaria de los marcadores monosacáridos HexNAcS y HexNAcS2 y del disacárido HexNAcS-UA es eficaz para diferenciar los distintos tipos de MPS, mientras que en sangre y plasma únicamente es necesario determinar los HexNAcS.

IV.2.2. Artículos sobre tratamiento y seguimiento

Diferentes MPS y oligosacaridosis

Ringdén *et al* (30) publicaron en 2006 los resultados de más de 20 años de experiencia con 71 pacientes tratados mediante trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, de los que seis presentaban síndrome de Hurler, dos síndrome de Sanfilippo, uno síndrome de Maroteaux-Lamy y dos hermanos que presentaban aspartilglucosaminuria. Los trasplantes fueron en 58 pacientes de médula ósea, en 10 células madre de sangre periférica y en 3 de sangre de cordón, de los que dos recibieron también médula ósea. Los donantes fueron familiares en 36 casos y donantes no emparentados en el resto, presentando HLA idénticos en 52 casos, cuatro emparejados y 15 no emparejados. El tratamiento profiláctico antes del trasplante consistió en busulfán y ciclofosfamida, y se realizaron también profilaxis de rechazo del trasplante mediante ciclosporina y metotrexato. Siete pacientes sufrieron un síndrome de rechazo del trasplante, siendo cuatro del grupo de MPS. Uno fue en una niña de dos años con síndrome de Hurler, volviéndose a trasplantar pero falleciendo por miocardiopatía. Dos pacientes con síndrome de Sanfilippo A y C, respectivamente, rechazaron el trasplante pero no fueron trasplantados nuevamente debido a que esta enfermedad no se considera que se cure con el trasplante de células hematopoyéticas. El paciente con Sanfilippo tipo A falleció de neumonía cinco meses después del trasplante y el otro permanece vivo tras 14 años del trasplante, aunque presenta retraso mental. Un niño de un año con síndrome de Hurler presentó rechazo del trasplante y se le retransplantó, pero falleció a los nueve meses. Del resto, cuatro pacientes con síndrome de Hurler trasplantados antes de los 20 meses de edad, llevaban en el momento de la redacción del artículo entre seis meses y tres años del trasplante. El mayor de ellos, de seis años de edad, tenía un desarrollo mental normal, y había recibido antes del trasplante una derivación de LCR por hidrocefalia además de ser intervenido posteriormente para corregir su cifoescoliosis. Otro niño, de cuatro años y medio, presentaba hipoacusia derecha y un retraso mental de un año, y fue intervenido de una compresión de médula espinal, cifoescoliosis y de una tendinopatía en su talón derecho, y caminó y realizó una vida normal para su edad. Ambos

pacientes normalizaron rápidamente sus valores de GAG en orina después del trasplante. El tercer paciente era una niña de 3,5 años de edad que fue intervenida de una luxación congénita de cadera tras el trasplante. El cuarto caso era una niña de dos años que recibía tres semanas de terapia enzimática sustitutoria antes del trasplante y que necesitaba un nuevo trasplante dos meses después. La actividad de la iduronidasa estaba en el rango heterocigoto, con un desarrollo mental similar al de su hermano sano, aunque no podía caminar sin apoyo. Los dos hermanos con aspartilglucosaminuria y enfermedad bastante avanzada, tenían cinco y diez años, respectivamente, y recibieron un trasplante de donantes no emparentados. La enfermedad no sufrió incremento de su severidad y permanecieron estables siete años tras el trasplante. Los autores concluyen que el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas para los errores congénitos del metabolismo se asocia con una alta tasa de supervivencia si los donantes son idénticos en su HLA, ya sean familiares o no y se observaron beneficios tanto clínicos como bioquímicos en muchos de los pacientes lo que sugiere realizar el trasplante de forma temprana para conseguir mejores resultados.

MPS I-Síndrome de Hurler

- Trasplante de células madre hematopoyéticas

El objetivo del estudio de **Staba et al** (31), publicado en el año 2004, fue evaluar la viabilidad del trasplante de sangre de cordón umbilical de donantes no familiares y de un régimen de mielosupresión sin irradiación total del cuerpo. El estudio se realizó en 20 niños con síndrome de Hurler (MPS I), y se incorporó de forma consecutiva durante el período de diciembre de 1995 a octubre de 2002. Los pacientes presentaban un peso medio de 12 kg, una edad media de 11 meses al diagnóstico y de 16 meses cuando se realizó el trasplante. El diagnóstico se efectuó mediante la clínica y la medida de la actividad de la α -L-iduronidasa en leucocitos de sangre periférica. Antes del trasplante los pacientes se sometieron al siguiente tratamiento: 16 dosis de busulfán oral durante 9-6 días (20-40 mg/m²), 4 dosis de ciclofosfamida (50 mg/kg) y 3 dosis de globulina antitimocitos. Además recibieron ciclosporina durante nueve meses y metilprednisona durante dos o tres meses, para hacer frente al posible rechazo del trasplante. Después del trasplante, se realizó una evaluación cada 6-12 meses de la visión, audición, función cardiaca, respiratoria y ortopédica. La función inmunológica se evaluó cada tres meses durante el primer año y después anualmente. Se detectó un aumento del recuento de linfocitos con valores casi normales a los nueve meses del trasplante. La evaluación genética de los 20 niños mostró en todos los casos mutaciones conocidas. La probabilidad del rechazo del trasplante fue del

25% a los 11 días de media del trasplante. Dos pacientes desarrollaron una dermatitis crónica, aunque ninguna extensa. A los 905 días de media del trasplante, 17 de 20 pacientes seguían vivos, con un porcentaje de supervivencia global del 85%. Durante el seguimiento se observó que la función neurocognitiva había mejorado o permanecía estable, sin que ningún niño presentase trastornos cardiacos significativos. Los autores concluyen que el trasplante de sangre de cordón en el síndrome de Hurler provoca una mejoría de la historia natural de la enfermedad, lo que lo convierte en una opción terapéutica en pacientes jóvenes que no tienen donante compatible para el trasplante de médula ósea.

En el año 2004 **Weisstein et al** (32) realizaron un estudio retrospectivo de niños con síndrome de Hurler que habían recibido un trasplante de médula ósea con éxito entre 1990 y 1999. Se identificaron siete pacientes con una media de edad de 8,1 años, con una media de edad al trasplante de 1,7 años y el seguimiento de 7,6 años. Los donantes presentaban todos un HLA idéntico en dos casos familiares. Los autores realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas recogiendo los datos de exámenes físicos y pruebas de imagen y evaluando condiciones ortopédicas como displasia de cadera, genu valgo, cifosis toracolumbar, inestabilidad atlanto-axoidea, dedos en gatillo, presencia de túnel carpiano y movilidad articular. Los resultados mostraron un empeoramiento de la displasia de cadera en seis de siete pacientes, por lo que necesitaron tratamiento quirúrgico a una media de edad de 4,8 años. Los primeros signos de genu valgo aparecieron en tres pacientes a una media de edad de 4,6 años y necesitaron cirugía a los 6,5 años. Todos los pacientes presentaron cifosis en la zona lumbar alta, con progreso en dos de ellos de la deformidad angular. En un paciente se realizó una fusión occipito-C2 debido a una gran inestabilidad de C1-C2. Los dedos de gatillo de la mano se presentaron en cuatro niños antes del trasplante de médula ósea, y necesitaron cirugía todos ellos y el síndrome de túnel carpiano se observó en cinco pacientes a una media de 4,4 años desde el trasplante. Los movimientos de las articulaciones del hombro y codo mejoraron en cinco pacientes y permanecieron estables en los otros dos. Los autores concluyen que el trasplante de médula ósea no parece alterar la historia natural de los trastornos musculoesqueléticos de la MPS I, aunque puede haber un efecto beneficioso en la movilidad de las articulaciones superiores.

En el año 2003 **Braunlin et al** (33), publicaron los resultados a largo plazo del trasplante de médula ósea sobre la función cardíaca de pacientes con síndrome de Hurler. Pese a incluir 13 pacientes consecutivos a los que entre los años 1983-1990 se les realizó un trasplante de médula ósea, sólo 10 pudieron ser analizados al ser los únicos con historia clínica completa.

La edad de los pacientes osciló entre 7 y 37 meses y el seguimiento fue de 9-15,2 años. En la Tabla VIII se exponen los resultados observados después del trasplante.

Tabla VIII. Resultados después del trasplante de médula ósea en MPS I		
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	No hay cambios significativos	P=0,54
Engrosamiento de pared posterior de VI	No hay cambios significativos	P=0,47
Volumen telediastólico de VI	Reducción no significativa	P=0,23
Regurgitación válvula mitral	Aumento	P=0,52
Regurgitación aórtica	Aumento	P<0,01

Fuente: elaboración propia con datos del estudio de Braulin *et al* (33).

Los autores consideran que aunque las diferencias no fueron significativas entre los resultados antes y después del trasplante, el trasplante de médula ósea tiene efectos beneficiosos en el corazón de los pacientes con MPS I a largo plazo (más de 10 años) y no se produce ninguna muerte por oclusión coronaria ni existiendo señales de insuficiencia cardiaca congestiva.

Souillet *et al* (34) publicaron en 2003 los resultados de 15 años de experiencia de tratamiento del síndrome de Hurler mediante trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes familiares o no. Entre 1986 y 2001, los autores realizaron 30 trasplantes consecutivos de células madre hematopoyéticas en 27 niños con síndrome de Hurler, con una media de edad de 11 meses en el momento del diagnóstico y de 25 meses en el del trasplante. De los 27 pacientes, 21 presentaban un fenotipo severo, uno leve y cinco intermedios. En 17 casos, los donantes fueron no familiares (4 fenotípicamente idénticos y 13 desiguales) y los otros 13 casos eran familiares (7 hermanos, 3 padres y 2 de sangre de cordón). El tratamiento profiláctico antes del trasplante consistió en busulfan (600 mg/m²), ciclofosfamida (260 mg/kg) y ciclosporina con metotrexato. Los autores observaron fracaso del injerto en cuatro de los 27 pacientes y fallecieron cuatro pacientes, tres por infección y otro por progresión de la enfermedad. Los valores de GAG en orina después del trasplante disminuyeron y no se encontraron diferencias en el tipo de donante. Los pacientes presentaron una mejoría de los rasgos faciales, de la obstrucción de las vías aéreas superiores y aumentaron la movilidad articular. La mayoría necesitaron terapia del lenguaje y presentaron dificultad de concentración, si bien mejoraron su vida social gracias a la mejora física y de movilidad. En cuanto a la vista, tres pacientes presentaron visión normal y el resto necesitaron gafas, con cinco pacientes que mejoraron la visión. Se produjo un deterioro auditivo en 8 de 15 pacientes, en cuatro se

estabilizó y en otros cuatro se produjo una mejoría. Los autores concluyeron que aunque con los trasplantes de donantes no familiares es más difícil obtener un resultado positivo, son sin embargo factibles y presentan una baja proporción de mortalidad tras el trasplante.

El objetivo del estudio de **Grewal et al** (35) publicado en 2002, fue narrar su experiencia con niños afectados de MPS I que reciben un segundo trasplante alogénico de células hematopoyéticas. Los autores evaluaron la esfera neuropsicológica de los pacientes, antes del trasplante y al año de supervivencia, mediante pruebas de desarrollo mental e inteligencia. Los pacientes incluidos fueron 11 niños con síndrome de Hurler que entre 1985 y 2000 recibieron un segundo trasplante de células hematopoyéticas. La edad media fue de 25 meses y el segundo trasplante se realizó a los 8 meses de media del primero. Fallecieron 6 pacientes (tres antes de los 100 días y tres después), siendo la media de seguimiento de 2,1 años. Se produjo éxito completo o parcial del injerto en 10 pacientes y sólo 1 presentó rechazo. Cinco de los once pacientes sobrevivieron una media de 25 meses y de ellos, tres presentaron una estabilización de la función neuropsicológica. Para los autores, un segundo trasplante en niños con síndrome de Hurler es bien tolerado y puede llevar a una función neurológica estable.

En 1998, **Peters et al** (36) compararon el trasplante de médula ósea de donantes HLA-idénticos y HLA-no idénticos en 54 pacientes con MPS I, algunos de los cuales ya habían sido incluidos en un artículo anterior (37). El grupo de receptores de injertos HLA-idénticos lo formaban 28 pacientes con una edad media de 1,8 años en el momento del trasplante, y fueron seguidos durante 7,3 años. Dos niños fallecieron antes del trasplante. El grupo de pacientes receptores de HLA-no idéntico fueron 26, con una edad media al trasplante de 1,9 años y con un seguimiento de 4,6 años. Los autores encontraron mejores valores en el grupo receptor de injertos HLA-idénticos (ver Tabla IX).

Tabla IX. Resultados comparativos según el tipo de donantes (HLA-idénticos y HLA-no idénticos) en MPS I

		HLA-idéntico (n=26)	HLA-no idéntico (n=26)
Toxicidad aguda	Grado 0-I	17	10
	Grado II-IV	8	12
Toxicidad crónica	Ninguna	25	13
	Limitada	0	4
	Extensiva	0	5
Muertos		7	12
Test de función neurológica (IDM)		0,5	0,4

Fuente: elaboración propia, con datos de Peters et al (36).

Después de 100 días, la probabilidad de presentar una toxicidad aguda de grado II-IV fue del 32% para pacientes con HLA-idéntico y del 55% para HLA-no idéntico, mientras en la toxicidad crónica, la probabilidad fue del 0% para el grupo HLA-idéntico y del 24% para el grupo HLA-no idéntico. La probabilidad de supervivencia a los cinco años fue del 64% para el total de pacientes (grupo HLA-idéntico, 75% y HLA-no idéntico, 53%). La valoración neurológica se realizó mediante un índice de desarrollo mental básico (IDM), diferenciando entre niños trasplantados antes o después de los 24 meses de edad. De 14 niños del primer grupo (con media de 78 puntos), nueve presentaban índice de desarrollo mental normal y de 12 niños del segundo grupo (media de 63 puntos), sólo tres presentaban índice de desarrollo normal. Los autores concluyen diciendo que los niños con MPS I, fundamentalmente aquellos menores de 24 meses y con IDM mayor de 70, parecen lograr resultados más favorables de desarrollo mental y una supervivencia más prolongada tras el trasplante de médula ósea de un donante emparentado.

El artículo de **Peters et al** (37) publicado en el año 1996 es un estudio retrospectivo de niños con síndrome de Hurler que recibieron un trasplante de médula ósea de donante no familiar. Se incluyeron 40 pacientes consecutivos de 14 centros distintos de EEUU, con una media de edad de 1,7 años, y que recibieron quimioterapia previa a altas dosis (busulfán oral y ciclofosfamida). Once pacientes recibieron un segundo injerto por rechazo o fracaso del primero. Se realizó un test de desarrollo mental (IDM), antes y después del trasplante, a once pacientes: ocho presentaban un IDM >70 antes del trasplante (media de edad de 1,5 años), y no se produjo deterioro del desarrollo en seis y no se pudo valorar en dos. De los niños que presentan un IDM < 70 (media de edad 2,5 años), en dos se produjo un deterioro de las habilidades después del trasplante y en tres se mantuvieron. 21 pacientes sobrevivieron al menos un año tras el trasplante y, de ellos, siete mostraron niveles normales de actividad de la α -l-iduronidasa a los 6,5 años del trasplante. La supervivencia actuarial a los dos años fue del 49,2%. Los efectos secundarios más importantes de los trasplantes de médula ósea fueron infecciones, sepsis, neumonía y fracaso renal entre otros. Para los autores, los niños con MPS I y un IDM mayor de 70 que sobreviven al trasplante de médula, mejoran la función cognitiva y la mantienen a largo plazo.

- Terapia enzimática sustitutoria

En el año 2007 **Sifuentes et al** (38), publicaron un estudio en el que trataron de evaluar la eficacia clínica del tratamiento con laronidasa (Aldurazyme®) administrada mediante infusión intravenosa semanal y a una dosis de 0,58

mg/kg (100 U/kg). El estudio consistió en la reevaluación a los 6 años de seguimiento de 10 pacientes incluidos en la fase I/II de un ensayo clínico (39) y tratados con Aldurazyme® (laronidasa). Únicamente pudieron ser valorados cinco pacientes debido a que uno no quiso seguir y cuatro murieron por causas no relacionadas con el tratamiento. Los cinco pacientes (4 hombres con la enfermedad de Hurler-Scheie y 1 mujer con la enfermedad de Scheie) tenían un rango de edad entre 14-24 años. El estudio mostró una disminución del almacenamiento lisosomal en riñón (GAG) y del volumen del hígado y del bazo. Los valores de GAG excretados en la orina presentaron, en los 6 años de seguimiento, una reducción media del 76,9% ($p=0,0004$), lo que implica casi valores normales. El volumen medio del hígado en relación al peso corporal presentó una reducción desde el 3,42% al comienzo del tratamiento al 1,84% a los 6 años ($p < 0,0001$), suponiendo esta reducción que el volumen del hígado entrase en el rango de normalidad. El volumen del bazo también presentó una reducción desde el 0,57% de peso corporal al 0,37% ($p < 0,0052$). Otra de las variables de resultado fueron las medidas clínicas, y se produjo un aumento de la altura y el peso durante seis años y mejoría los movimientos del hombro (aumento de la flexión máxima). Los pacientes presentaron menor número de apneas y respecto a la función cardiaca, aunque ninguno progresó hacia el fallo cardiaco o el cor pulmonale, en algunos empeoró la enfermedad valvular pre-existente. En la encuesta sobre calidad de vida, todos los pacientes notaron una mayor capacidad de realización de las actividades diarias. El tratamiento no presentó efectos secundarios significativos, lo que hizo considerarlo seguro. Los autores destacan que el tratamiento con laronidasa mejora o estabiliza eficazmente y de forma segura muchos síntomas y manifestaciones de la MPS I y que un tratamiento precoz, antes de que se produzcan alteraciones esqueléticas o cardíacas, podrían llevar a obtener mejores resultados.

El estudio publicado en 2006 por **Braunlin et al** (40) se centró en los resultados en la función cardiaca de cinco enfermos con MPS I que recibieron terapia enzimática sustitutoria con alfa-iduronidasa recombinante humana (laronidasa, Aldurazyme®). Los cinco niños con edades entre los 2,3 y los 15,3 años de edad, comenzaron con una pauta semanal de la enzima de 0,58 mg/kg administrada por vía IV. La media de edad de inicio del tratamiento fue de 8,7 años y la duración de 3,6 años. La ecocardiografía se realizó antes y tras 0,3 - 7,2 años de iniciado el tratamiento y se observó una reducción significativa de la hipertrofia ventricular izquierda, permaneciendo normal la función ventricular. En contraste, las válvulas mitral y aórtica permanecieron engrosadas, empeorando en algunos casos la regurgitación. Para los autores, los efectos del tratamiento con laronidasa en la función cardiaca son similares a los producidos por el trasplante de células madre hemato-

poyéticas en niños con MPS I (33). En conclusión, el tratamiento de terapia enzimática sustitutoria a largo plazo presenta beneficios sobre el miocardio pero no sobre las válvulas cardíacas.

Wraith *et al* (41) realizaron un estudio en 2004 en el que describieron los resultados de eficacia y seguridad de la administración de la enzima recombinante humana α -L-iduronidasa (laronidasa) en pacientes con MPS I. El diseño fue el de un ensayo aleatorizado doble ciego, que fue desarrollado en cinco centros de diferentes países. Participaron 45 pacientes, divididos en grupo tratamiento (n=22), que recibieron laronidasa semanal a la dosis de 100 U/kg de peso (0,58 mg/kg), y grupo control (n=23) que recibieron placebo, durante un período de 26 semanas. La valoración de la eficacia se realizó mediante evaluaciones antes y tras 26 semanas del tratamiento de la capacidad pulmonar y de la distancia cubierta caminando en seis minutos. Otras variables se analizaron a las 4, 8, 12, 16, 20 y 26 semanas y fueron el nivel de almacenamiento de GAG, la calidad de vida, el volumen hepático, la excreción urinaria de GAG, la presencia de cuadros de apnea, la flexión del hombro y encuestas sobre el estado de salud. La seguridad se evaluó mediante la presencia de efectos adversos y se realizaron, además, exámenes físicos, analíticos, resonancia magnética cerebral y cervical, electrocardiograma y ecocardiograma. Cada 4 semanas se determinaron los niveles de anticuerpos frente a la laronidasa mediante ELISA y se confirmaba por radioinmunoprecipitación. Los resultados tras 26 semanas de tratamiento se muestran en la siguiente tabla (Tabla X):

Tabla X. Resultados tras 26 semanas de tratamiento con laronidasa en MPS I		
Capacidad pulmonar.	Aumento de 5,6 puntos respecto al placebo.	P=0,0009
Distancia recorrida en 6 minutos	Aumento de 38,1 metros de media respecto al placebo.	P=0,039
Cantidad de GAG en orina	Reducción del 54,1 % en el grupo tratamiento y aumento del 43,3% en el grupo placebo.	P<0,001
Volumen del hígado	Reducción del 18,9% en el grupo tratamiento y aumento del 1,3% en el grupo placebo.	P=0,001
Presencia de apneas	Disminución de 3,6 apneas/hora en el grupo tratamiento, respecto del grupo placebo.	P=0,145
Flexión del hombro	Mejoría de 9,6° en el grupo tratamiento y empeoramiento de 4,8° en el placebo.	NS
Calidad de vida	No hay diferencias significativas en la puntuación del test.	

Fuente: elaboración propia con datos del estudio de Wraith *et al* (41).

Con respecto a la seguridad, todos los pacientes tratados con laronidasa presentaron al menos un efecto adverso, generalmente fiebre, cefalea, o erupción cutánea, todas ellas de carácter moderado o ligero y la mayoría de pacientes (20 de 22) presentaron anticuerpos frente a la laronidasa durante el tratamiento. Las pruebas realizadas durante el seguimiento (examen físico, determinaciones analíticas y pruebas funcionales) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los autores concluyen que la laronidasa mejora de forma significativa la función respiratoria y la capacidad física de los pacientes con MPS I, y reduce el almacenamiento de glucosaminoglucanos y con un favorable perfil de seguridad.

El estudio publicado en 2003 por **Kakavanos et al** (42) se centró en la respuesta inmune humoral que se produce tras tratamiento con α -L-iduronidasa en pacientes con MPS I, y utilizando los 10 pacientes del estudio de **Kakkis et al** (39) del año 2001. Antes del tratamiento todos los pacientes tenían unos niveles normales de anticuerpos frente a la α -L-iduronidasa, administrándose esta enzima a la dosis de 125.000 U /kg una vez a la semana. A las 6 y 12 semanas, cinco pacientes presentaban títulos elevados de anticuerpos, a las 26 y 52 semanas sólo cuatro, y a las 104 semanas sólo dos pacientes mantenían elevados los niveles de anticuerpos. Los autores destacan que después de dos años de tratamiento, los pacientes que inicialmente presentaban una reacción inmune, desarrollaron tolerancia a la α -L-iduronidasa, lo que podría ser positivo para los pacientes con MPS I que necesitan tratamiento de reemplazo enzimático prolongado.

- Trasplante mas terapia enzimática

Cox-Brinkman et al (43) presentaron en el año 2006 un estudio en el que analizaron los efectos de la administración de una terapia enzimática sustitutoria antes del trasplante de médula en pacientes con enfermedad de Hurler, examinando también la morbilidad relacionada con el trasplante. Los pacientes fueron 22 niños de edades comprendidas entre 2 y 39 meses que presentaban una MPS I, y que fueron comparados con 142 controles históricos de entre 3 y 96 meses de edad. La terapia enzimática sustitutoria fue la laronidasa (Aldurazyme®), administrada semanalmente a la dosis de 100UI/kg (0,58 mg/kg/semana). El tratamiento comenzó siempre dentro de las cuatro semanas desde el diagnóstico de la enfermedad y se mantuvo durante el trasplante hasta que éste se completó con éxito. El seguimiento medio fue de 8,5 meses en el grupo de pacientes y de 48 meses en el grupo control. El tratamiento adyuvante para evitar el rechazo del trasplante consistió en ciclosporina, metilprednisolona y metotrexato, dependiendo del tipo de donante y con unas variables estudiadas en relación a la morbilidad

del trasplante, la presencia de rechazo, enfermedad veno-oclusiva y el síndrome de neumonía idiopática. Los 22 niños recibieron la terapia enzimática sustitutoria con una media de edad de 14 meses, y con una duración media del tratamiento de 12 semanas. El trasplante tuvo éxito al primer injerto en 13 niños, pero se presentó un rechazo agudo en un paciente, neumonía en dos y enfermedad veno-oclusiva en otros dos. De ocho pacientes, cinco tuvieron éxito en un segundo trasplante y uno falleció por sepsis. Finalmente, dos pacientes necesitaron un tercer trasplante, de los que uno sobrevivió al injerto y el otro falleció por rechazo. Los pacientes que tuvieron éxito con el primer trasplante fueron 13 (59%), con el segundo, 18 (82%) y con el tercero 19 (86%), y en el grupo control, de 81 (57%), 103 (73%) y 104 (73%) respectivamente. Los autores concluyen que el tratamiento de terapia enzimática sustitutoria antes del trasplante es bien tolerado, aunque no presenta un efecto positivo sobre el resultado a corto plazo del trasplante, por lo que consideran importante encontrar donantes de médula de forma rápida para poder realizar el trasplante cuanto antes en estos pacientes. Únicamente recomiendan el tratamiento de reemplazo en aquellos pacientes con malas condiciones clínicas, antes de ser sometidos al trasplante.

En el año 2005 **Grewal et al** (44), publicaron un estudio en el que describieron la experiencia de un estudio multicéntrico de tratamiento del síndrome de Hurler (MPS I) mediante una combinación de terapia enzimática sustitutoria (laronidasa) y trasplante de células madre hematopoyéticas. El estudio se realizó en 12 niños diagnosticados de Hurler procedentes de nueve instituciones diferentes. La terapia enzimática sustitutoria produjo alguna reacción alérgica poco significativa en algunos pacientes, así como la presencia de anticuerpos frente a la laronidasa en cinco pacientes. Antes del tratamiento enzimático, los niveles de GAG urinarios eran altos en los 10 pacientes evaluados. Se realizó un seguimiento tras iniciar el mismo en siete y se pudo ver como la concentración de GAG en orina disminuyó una media del 40 % en seis de los siete pacientes. De los 12 individuos trasplantados, sólo uno sufrió rechazo al injerto; recibió un segundo trasplante pero falleció. El rango de edad de los 12 pacientes antes del trasplante era de 8-18 meses y el tratamiento enzimático antes del trasplante duró una media de 4-28 semanas, y después de 3-20 semanas. El seguimiento del trasplante se realizó durante 1-7 meses. Los autores consideran que el tratamiento con terapia enzimática sustitutoria en niños con síndrome de Hurler es factible y relativamente seguro aunque los datos del trabajo no permiten afirmar que éste reduzca la morbilidad y mortalidad relacionada con el trasplante, por lo que recomiendan la realización de un estudio multicéntrico y de ser posible multinacional que llegue a conclusiones firmes al respecto.

El estudio publicado en 2005 por **Sardón *et al*** (45), y realizado en España, se centró en evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento terapia enzimática sustitutoria (α -L-iduronidasa) en dos pacientes con síndrome de Hurler. Las edades de los niños eran de 4,8 años y 17 meses y el tratamiento enzimático duró 52 y 28 semanas, respectivamente, y se le administró una solución intravenosa de 100 U/kg semanal. Antes del tratamiento, los pacientes recibieron antihistamínicos y antipiréticos orales de forma profiláctica, y se realizó una determinación analítica para observar el perfil hepático, lipídico y de coagulación, así como un electrocardiograma y un ecocardiograma. El primero de los casos (4,8 años de edad), tras cuarenta semanas de intervención presentó mejoría clínica, aunque en las 12 últimas semanas presentó un empeoramiento de la insuficiencia respiratoria y falleció. En el segundo de los casos (17 meses de edad) se observó, tras 28 semanas de tratamiento, una estabilización del desarrollo neurológico con un retraso madurativo de siete meses. La bipedestación se produjo a los 18 meses y la deambulación a los 21, y no se produjeron modificaciones en la displasia ósea, dismorfia facial u opacidades corneales bilaterales, y permanecieron estables las funciones cardíaca y respiratoria. Se realizó un trasplante alogénico de médula ósea de un donante no emparentado, normalizándose la actividad de la α -L-iduronidasa en sangre periférica a los cuatro meses. Como complicaciones presentó reacción de injerto contra huésped cutánea de grado I, infecciones urinarias y una leve toxicidad hepática por quimioterapia. Los autores concluyen que la terapia enzimática sustitutoria es eficaz y segura en el tratamiento de la MPS-I (Hurler), aunque presenta algunas limitaciones y que en los casos que exista un donante compatible, debe realizarse un trasplante de médula ósea o de células madre hematopoyéticas posterior al tratamiento enzimático, aunque seguramente la terapia génica será el tratamiento del futuro.

MPS II-Síndrome de Hunter

En el año 2006, **Muenzer *et al*** (46) publicaron los resultados de un ensayo en fase II/III donde evaluaban la seguridad y la eficacia de la terapia enzimática sustitutoria mediante iduronato-2-sulfatasa recombinante humana (idursulfasa) en el tratamiento de MPS II (síndrome de Hunter). El ensayo fue aleatorizado, doble-ciego y multicéntrico, excluyéndose aquellos pacientes que habían recibido trasplante de médula ósea o de sangre de cordón umbilical previamente. Los individuos incluidos estaban en un rango de edad entre los 5 y 31 años, y se realizaron tres ramas de tratamiento: infusión de placebo semanalmente, infusión de idursulfasa semanalmente o infusión de placebo e idursulfasa a semanas alternas, con una dosis de idursulfasa de 0,5 mg/kg. Las medidas de resultado analizadas para valorar la eficacia se realizaron a las 53 semanas del inicio del tratamiento y consistieron en

caminar durante seis minutos y observar la función respiratoria (ver Tabla XI). Otras variables analizadas fueron determinar el volumen del hígado y del bazo además de los movimientos articulares. Para valorar la seguridad se realizó una exploración clínica semanal, cada cuatro meses un examen físico, de signos vitales y antropométricos, un análisis de sangre y orina y un electrocardiograma. También se determinaron los anticuerpos contra la idursulfasa mediante ELISA y se confirmaron los positivos mediante radioinmunoprecipitación. De 121 pacientes iniciales, únicamente 96 cumplieron los criterios de inclusión, y se dividieron en grupo placebo (n=32), grupo idursulfasa (n=32) y grupo idursulfasa-placebo (n=32).

Tabla XI. Resultados de eficacia tras 53 semanas de tratamiento con idursulfasa en MPS II

	Grupo Placebo	Grupo tratamiento cada dos semanas	Grupo tratamiento semanal
Caminar durante seis minutos	Inalterado	Aumenta recorrido	Aumenta recorrido más que en el anterior (p = 0,0131)
Función respiratoria	Inalterada	Inalterada	Aumento casi significativo (p = 0,06)
Volumen del hígado	Inalterado	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)
Volumen del bazo	Aumenta volumen	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)
Niveles de GAG en orina	Inalterados	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)	Disminución significativa frente al placebo (p < 0.0001)
Movilidad articular	Inalterada	Inalterada	Mejora movilidad del codo

Fuente: elaboración propia con datos del estudio de Muenzer *et al* 2006 (46).

Respecto a la seguridad, observaron buena tolerancia tras un año de tratamiento, y con unos efectos secundarios más comunes, fiebre, cefalea, tos, faringitis, infección respiratoria, congestión nasal, náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La mayoría de los efectos que se presentaron fueron moderados o ligeros y con un número igual en los tres grupos. El desarrollo de anticuerpos anti-idursulfasa se observó en 15 pacientes del grupo tratado semanalmente y en 15 del alterno. Los autores concluyen que el estudio demuestra el beneficio clínico de la terapia enzimática sustitutiva con idursulfasa para la MPS II (Hunter) y que la seguridad es similar a otras terapias enzimáticas sustitutivas.

MPS III-Síndrome de Sanfilippo⁵

El trabajo publicado por **Robertson *et al*** (47) en el año 1998 aporta información sobre la mejora en la conducta de pacientes con MPS III tras derivación de líquido cefalorraquídeo. Se incluyeron seis pacientes, de los que cinco tenían MPS III tipo A y uno la de tipo B. La edad del diagnóstico osciló entre los 2,5 y los 17 años, la edad a la que perdían la capacidad de deambulación, entre los 8,5 y los 23 años y la edad a la que se le realizaba la derivación, entre los 6 y los 19 años. Tras la intervención, dos pacientes mejoraron levemente la socialización y cuatro de forma severa; los episodios de agitación disminuyeron de forma marcada en cinco y leve en uno; la necesidad de tratamiento sedante desapareció en cuatro y se redujo en dos, aumentando de forma importante los intervalos de atención en dos pacientes y de menor forma en otros dos (en el resto no fue valorado). La edad de la muerte ocurrió entre los 13 y los 26 años, y las causas fueron: neumonía en cuatro pacientes y, en dos, causa desconocida. Los autores concluyen que la derivación de líquido cefalorraquídeo debe ser evaluada formalmente como tratamiento adyuvante en los casos de graves alteraciones del comportamiento de pacientes con MPS III.

MPS VI-Síndrome de Maroteaux-Lamy

Harmatz *et al* (48), publican un estudio en el año 2006 cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia enzimática sustitutoria (ERT), usando N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa (arilsulfatasa B o rhASB) recombinante humana. El estudio es una fase III de un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-control y multinacional, del cual ya se habían publicado las dos fases anteriores. En la fase I (49) se administraron semanalmente soluciones de rhASB y se constató una rápida reducción de los niveles de GAG urinarios y una mejoría de la enfermedad cuanto más precoz era el tratamiento. Por su parte, en la fase II (50) también se demostró una mejoría en los tests de distancia recorrida en 12 minutos y de subida de escaleras en 3 minutos. En esta fase III se analizaron 39 pacientes con MPS VI, los cuales fueron aleatorizados para recibir tratamiento semanal con rhASB (1 mg/kg) (19 pacientes) o placebo (20 pacientes) durante 24 semanas y realizándose un seguimiento de 48 semanas. Los resultados observados fueron un aumento de 92 metros recorridos en el test de 112 minutos caminando y de 53 metros en el de 6 minutos y un aumento de 5,7 escaleras/minuto en

5 Aunque el estudio trata de un tratamiento paliativo decidimos incluirlo en este apartado de resultados por ser el único artículo localizado sobre el síndrome de Sanfilippo (MPS III).

el test de subir escaleras durante 3 minutos. Los niveles de GAG urinarios excretados mostraron una importante disminución en el grupo que recibió tratamiento de terapia enzimática sustitutoria. La función respiratoria no mostró cambios en lo que respecta a la capacidad vital forzada y en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, mientras que hubo mejoría en la ventilación voluntaria máxima, aunque las diferencias no fueron significativas. La seguridad del tratamiento se vio reflejada por la alta tolerancia. Para los autores, los resultados a las 48 semanas de seguimiento confirman la eficacia y la seguridad de la administración semanal de rhASB en pacientes con MPS VI.

Los objetivos del estudio de **Herskhovitz et al** (51), publicado en el año 1999, fueron describir los resultados del trasplante de médula ósea en pacientes con MPS VI y observar el seguimiento a largo plazo. Los pacientes incluidos en el estudio fueron cuatro (dos hombres y dos mujeres) diagnosticados al tercer año de vida de una MPS VI. La indicación para el trasplante de médula ósea fue presentar cardiopatía en tres casos y apnea obstructiva del sueño en uno. El período de seguimiento fue entre 1 y 9 años. Los trasplantes se realizaron entre 1988 y 1996 en dos centros distintos y en tres casos los donantes eran hermanos con un HLA-idéntico y en el otro, el donante no era familiar pero presentaba un HLA-idéntico. Los pacientes recibieron tratamiento con busulfán, ciclofosfamida y ciclosporina como profilaxis de un posible rechazo del trasplante. Los pacientes fueron valorados psicológicamente antes del trasplante mediante diferentes tests (*British Ability Scale*, *Bayley Scales of Infant Development* y *Merrill-Palmer scale for mental age*) y tras 12-24 del trasplante, los tests utilizados fueron los de *Wechsler intelligence scales for children*, *British Ability Scale* y el *Weschler preschool and primary intelligence scales*. Los resultados mostraron una mejoría de las características externas (rasgos más dulcificados), sin que se produjesen cambios en los resultados psicológicos, aunque hay que tener en cuenta que sólo un paciente fue valorado con la misma escala antes y después del trasplante. La función cardíaca mejoró en dos pacientes tras el trasplante, el sistema musculoesquelético, y en concreto la postura mejoró de forma significativa en otros dos pacientes, mientras la curvatura vertebral empeoró en tres. El análisis bioquímico mostró un aumento de glóbulos blancos y un descenso de los valores de GAG urinarios de forma significativa, llegando casi a valores normales. En resumen, los autores concluyen que el trasplante de médula ósea es una medida útil en pacientes con MPS VI, ya que prolonga la vida y revierte muchas manifestaciones de la enfermedad, especialmente la patología cardíaca y la apnea obstructiva del sueño, mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

MPS VII-Síndrome de Sly

En el año 1998, **Yamada et al** (52) publicaron los resultados bioquímicos y clínicos después de un trasplante de médula ósea en una paciente de 12 años con MPS VII (síndrome de Sly) y padres con consanguinidad. Antes del trasplante la paciente tenía una altura de 141 cm, un peso de 47 kg, un índice de masa corporal de 23,4, un coeficiente de inteligencia de 50, una moderada regurgitación mitral y aórtica, presentando alteraciones respiratorias y necesitando silla de ruedas debido a fuertes dolores en la cadera. Tras 31 meses del trasplante, no se observaron cambios en la regurgitación de las válvulas mitral y aórtica, dejando de padecer infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, pudiendo andar distancias cortas sin ayuda y sin dolor en la cadera, aumentando sus habilidades aunque sin cambios en el coeficiente de inteligencia y aumentando la percepción de la calidad de vida entre 1 ó 2 puntos por ítem. Los autores indican que aunque no se puede concluir que el trasplante de médula ósea sea eficaz en pacientes con MPS VII, se produce una mejoría neurológica y favorables resultados bioquímicos y clínicos.

Oligosacaridosis

- Sialidosis

El objetivo del estudio de **Schiff et al** (53) publicado en 2005 fue evaluar los resultados clínicos y de seguimiento de un paciente con sialidosis tipo II al que se le practicó un trasplante de médula ósea y de riñón. El niño nació de padres no consanguíneos, se le diagnosticó la enfermedad a los 1,5 meses y se le realizó el trasplante de médula ósea a los nueve meses de edad. Tras el trasplante se presentó una proteinuria aislada a los 25 meses, comenzando con un fracaso renal que progresó llevándolo a comenzar con hemodiálisis a los 6 años, con posterior trasplante de riñón. Para los autores, a pesar que el trasplante de médula ósea fue exitoso y la supervivencia del paciente fue buena, el resultado global fue de pobre calidad de vida y necesidad de dependencia y rehabilitación social.

- Aspartilglucosaminuria

Malm et al (54) publicaron en el año 2004 un estudio de seguimiento de dos hermanos con aspartilglucosaminuria (estos dos hermanos están incluidos en el estudio de (30), tras cinco años de recibir un trasplante de células madre alogénicas. Tras este tiempo, los rasgos de la cara no se volvieron más toscos, mejoró la paciencia, la atención y la sociabilidad, fueron capaces de aprender cosas nuevas, aunque empeoraron el caminar debido a una mayor espasticidad muscular. En los resultados bioquímicos se observó una normalización de la actividad de la aspartilglucosaminidasa en los leucocitos al mes del trasplante, la concentración de la proteína tau en el líquido cefalorraquídeo fue máxima a los 12 meses del trasplante para alcanzar después valores normales y la excreción de ácido siálico disminuyó durante los 5 años de monitorización. Los resultados neurorradiológicos mostraron una mejor mielinización en el hermano más joven y una interrupción de la desmielinización en el hermano mayor. Los autores enfatizan la importancia del seguimiento a largo plazo de estos pacientes y concluyen que el trasplante de células madre alogénicas puede frenar la progresión de la aspartilglucosaminuria y que los cambios bioquímicos y de neuroimagen sugieren un efecto beneficioso del tratamiento.

- Manosidosis

Albert et al (55) describieron en 2003 el primer paciente con α -manosidosis que recibió un trasplante de células madre de sangre periférica (depleccionada de células T, CD34+). El niño presentaba a los 14 meses un retraso mental moderado y era capaz de sentarse a los 12 y de caminar a los 24 meses, aunque sólo era capaz de decir palabras de dos sílabas. El diagnóstico se realizó por la ausencia de α -manosidasa en los leucocitos. A los 24 meses el niño recibió un trasplante de células madre de sangre periférica y fue tratado con busulfán, ciclofosfamida, OKT3 y metilprednisolona. El seguimiento a los 24 meses del trasplante mostró un crecimiento normal y ninguna señal de rechazo crónico. A los cuatro años de edad su expresión oral se correspondía con la de un niño de 3 años, con un coeficiente de inteligencia de un niño de 4,2 años. No se observaron más episodios de otitis, las anomalías esqueléticas mejoraron significativamente y la mielinización retrasada se normalizó a los 12 meses del trasplante.

En 1998 **Wall et al** (56) publicaron los resultados de un caso de tratamiento mediante trasplante de médula ósea de un niño de 19 meses con α -manosidosis que presentaba otitis recurrentes, neumonías y enfermedades recurrentes de las vías aéreas. El seguimiento tras 19 meses mostró una

mejoría significativa de las alteraciones óseas, caminando y corriendo el niño sin evidencia de cifosis y resolviéndose las infecciones recurrentes. A los 15 meses del trasplante, la función intelectual se mostró similar a antes del trasplante (CI de 77 antes y 73 después), aunque mejoró la habilidad oral, así como la sociabilidad y la facilidad para las actividades diarias. La conclusión de los autores es que el trasplante de médula ósea es una alternativa de tratamiento en niños con formas severas de α -manosidosis que puede corregir enfermedades óseas, hepáticas, pulmonares y proporcionar una estabilización de la función neurocognitiva.

- Fucosidosis

El artículo de **Miano *et al*** (57) publicado en el año 2001, describe la evolución a largo plazo de un paciente con fucosidosis analizado tratado con un trasplante de células madre hematopoyéticas de un donante no familiar. La paciente era la segunda hija de un matrimonio no consanguíneo, cuya primera hija fue diagnosticada de fucosidosis a los 18 meses. A los 10 meses de edad, la paciente no presentaba esplenomegalia, la altura y el peso estaban en el percentil 75/90, y mostraba las primeras señales de retraso psicomotor, con una función cognitiva según el test de Brunet-Lezine correspondiente a los 8 meses para el habla y la postura y de 9 meses para la coordinación. El cociente de desarrollo psicomotor era de 90 y presentaba alteración auditivas, mientras que los potenciales visuales eran normales. A los 11 meses de edad, la niña recibió un trasplante de células madre hematopoyéticas y fue tratada previamente con busulfán, thiohepa y ciclofosfamida. El seguimiento enzimático mostró un progresivo incremento de los niveles de α -fucosidasa en linfocitos, plasma y líquido cefalorraquídeo. Después de 19 meses se observó un empeoramiento psicomotor que posteriormente mejoró. A los 42 meses de edad, el test de Brunet-Lezine mostró una actitud postural y coordinación de 27 meses y una sociabilidad de 24 meses. La paciente caminó sola a los 30 meses, aunque con andar incierto. Los problemas de deglución y las infecciones del tracto respiratorio superior se corrigieron. Como conclusión, los autores consideran que mientras la terapia génica no esté disponible, el trasplante precoz de células hematopoyéticas a pacientes presintomáticos podría representar una opción válida de tratamiento para esta enfermedad letal.

IV.2.3. Estudios de investigación en marcha

La búsqueda en las bases de registros de ensayos clínicos de investigación en marcha dio como resultado cuatro estudios, que se describen en la Tabla XII.

Tabla XII. Ensayos de investigación en marcha

Título	País	Objetivo	Fecha inicio	Fecha finalización
Efficacy and safety of enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type I with 100 IU/kg recombinant human α -L-iduronidase (Aldurazyme™).	Países Bajos	Evaluar si los pacientes con MPS I pueden ser tratados con Aldurazyme con eficacia y seguridad.	N.C.*	N.C.
An international, multicentre, long-term observational study of patients with Hunter Syndrome (Mucopolysaccharidosis II).	Londres	Evaluar un seguimiento a largo plazo de pacientes con síndrome de Hunter.	1 junio 2006	31 mayo 2011
MPS I Registry; ongoing, observational database tracking natural history and outcomes of patients with MPS I.	EEUU (Asia-Pacífico, Europa, América-Latina y América-Norte)	Evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de Aldurazyme, caracterizar la historia natural de MPS I y desarrollar recomendaciones para supervisar a pacientes con MPS I.	Noviembre 2006	N.C.
Use of mesenchymal stem cells in transplantation.		Analizar los efectos del trasplante de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea sobre desórdenes musculoesqueléticos como la MPS I sobre los resultados del trasplante de sangre de cordón en adultos.	15 octubre 2006	31 mayo 2009
*N.C.: no consta.				

Fuente: elaboración propia.

V. Discusión

V.1. Discusión sobre la revisión sistemática

V.1.1. Búsqueda bibliográfica

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar toda la información disponible acerca de la efectividad del cribado neonatal de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis realizando una búsqueda bibliográfica poco restrictiva, por lo que se recuperaron muchos artículos que no se ajustaban a nuestra pregunta de investigación. Esta búsqueda automatizada se completó con la revisión manual de la bibliografía referida en los diferentes documentos recuperados, con lo que la probabilidad de haber perdido algún artículo relevante es pequeña.

Dado que el objetivo de la revisión sistemática fue la valoración de la efectividad del cribado en términos de salud, no se incluyeron aquellos estudios cuyo objetivo era analizar aspectos técnicos de la determinación. Por último, y debido a la baja incidencia de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, se han seleccionado estudios de casos de un sólo paciente, sabiendo que puede conducir a un sesgo en la estimación y al establecimiento de conclusiones erróneas.

V.1.2. Diseño de los estudios

- Artículos sobre cribado/diagnóstico

El ensayo clínico aleatorizado y controlado suele ser considerado el diseño de investigación más adecuado para la valoración de una intervención diagnóstica o terapéutica. Una de las razones de la falta de ensayos clínicos aleatorizados sobre cribado neonatal de enfermedades metabólicas es, entre otras causas, la rareza de estas enfermedades, lo que hace muy difícil incluir un número suficiente de niños que permita lograr suficiente potencia estadística para valorar los beneficios del cribado.

En nuestro caso, no se ha localizado ningún ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre el diagnóstico o el cribado de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, pues todos los estudios incluidos son de tipo observacional y se sitúan todos ellos en los valores inferiores de las escalas de calidad de la evidencia científica (nivel VII en la escala de Jovell y Navarro-Rubio) (19).

Respecto al cribado de estas patologías, no se localizó ningún estudio que evaluase programas de cribado. La mayor parte de los estudios incluidos describieron los resultados de cribados puestos en marcha para la determinación de enfermedades lisosomales (21-23, 26) entre las que se incluyen las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, aunque no todas fueron incluidas en estos programas. En otros casos sólo se analizó una enfermedad concreta, como la MPS II en el estudio de Dean et al (20) o la MPS IV-A en el estudio de Tomatsu et al (28), y en otros las evaluaciones fueron de todas las MPS en general (25, 27, 29).

Antes de establecer un programa de cribado hay que tener en cuenta el número de casos que podemos encontrarnos. En la Tabla XIII pueden verse los casos detectados en España entre 1994 y 2004, con los datos procedentes de la Asociación de Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados (12); datos cedidos por el Instituto de Bioquímica Clínica.

Tabla XIII. Nº de casos de MPS y oligosacaridosis en España entre 1994-2004	
Enfermedad	Nº casos
MPS I	39
MPS II	38
MPS IV	26 del tipo A y 5 tipo B
MPS VI	6
MPS VII	1
Manosidosis	2
Fucosidosis	0
Aspartilglucosaminuria	1

Fuente: elaboración propia con datos de la Asociación de las Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados (12).

- Artículos sobre tratamiento/seguimiento

Se localizaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados en fase II o III, doble ciego y controlados con placebo, que evaluaban la terapia de reemplazo enzimático en MPS I (38, 41), MPS II (46) y MPS VI (48). Tres de los artículos incluidos fueron series de casos retrospectivos de MPS I, en los que el tratamiento fue mediante trasplante de médula ósea (32, 37) o de células hematopoyéticas (34). Otros dos estudios fueron series de casos de MPS I con grupo control, con tratamiento de terapia enzimática sustitutiva y trasplante de médula en un caso (43), y en el otro sólo con terapia enzimática

sustitutoria (42). Seis estudios fueron series de casos, cinco sobre MPS I (31, 33, 35, 40, 44) y uno sobre MPS VI (51). De ellos, dos realizaron tratamiento con trasplante de médula ósea (33, 51) y el resto con sangre de cordón umbilical (31), trasplante de células hematopoyéticas (35), terapia enzimática sustitutoria más trasplante de células hematopoyéticas (44) y terapia enzimática recombinante humana (40).

Dos artículos incluyeron únicamente dos casos, siendo ambos prospectivos, evaluando uno el tratamiento de la MPS I con terapia enzimática (45), y el otro el tratamiento de la aspartilglucosaminuria con trasplante de células madre (54). Los últimos cinco artículos incluidos fueron casos únicos de sialidosis (53), α -manosidosis (55, 56), fucosidosis (57) y MPS tipo VII (52). Los tratamientos aplicados en estos estudios fueron en todos los casos trasplantes, tres de médula ósea (52, 53, 56) y dos de células madre de sangre periférica (55).

Menos los cuatro ensayos clínicos, que presentan un nivel II en la escala de calidad de la evidencia de Jovell y Navarro-Rubio (19), el resto de artículos presentan bajos niveles de calidad (nivel VII para las series de casos y nivel IX para los estudios de dos o un caso).

V.2. Resultados de los estudios incluidos

V.2.1. Respecto del diagnóstico

Para la determinación de mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, las muestras recogidas son fundamentalmente de sangre (20-23) y orina (24-27), habiendo estudios en que se utilizan ambas (28, 29). En sangre, la determinación es de la actividad de las proteínas enzimáticas específicas de cada enfermedad, utilizando habitualmente la técnica Delfia (20), la espectrometría de masas en tándem (22), la fluorescencia (23) para el estudio de la iduronasa-sulfatasa y un método multiplex (21) en sangre seca para distintas enfermedades lisosomales. Las determinaciones en orina son de la excreción de GAG mediante azul de dimetilmetileno (25, 27) u otras técnicas como el método de formación de complejos ácido-azul alcian y la cromatografía secuencial en capa fina multisolvent (24). La determinación de mono/disacáridos puede desarrollarse tanto en sangre como en orina o plasma (29).

Existen otros estudios que abordan aspectos técnicos de las determinaciones analíticas y que no fueron incluidos en este informe al no cumplir los criterios de inclusión, como el de Aranzadi E et al (58) quienes realizan una modificación de la técnica de azul de dimetilmetileno en la determinación

de GAG urinario, simplificando y ganando en fiabilidad. Por su parte, Mabe P et al (59) compararon la sensibilidad y especificidad de las técnicas azul de dimetilmetileno y test de Berry en la determinación de GAG urinario en las MPS, y obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74,5% para el primero, y una sensibilidad del 93,6% y una especificidad del 53,9% para el segundo. Otro método usado en la determinación de GAG es la electroforesis discontinua, que según Elango et al (60) es un método simple y sensible. Un estudio de Alonso Fernández et al (61) de 1981 presenta una técnica de «cromatografía continua evaporativa con volumen de elución discreto» para la identificación de GAG excretados en orina, el reactivo empleado es azul de dimetimetileno.

Citar también las investigaciones de la unidad de defectos lisosomales de *North Adelaide* (62) quienes identificaron dos proteínas asociadas a la membrana lisosómica, la proteína-1 (LAMP-1) y la proteína-2 (LAMP-2), que pueden ser determinadas mediante inmunofluorescencia y ser útiles para el diagnóstico de MPS-I, II y III. Para este grupo de trabajo, los candidatos potenciales a ser incluidos dentro de un programa de cribado neonatal serían, dentro de las mucopolisacaridosis, la tipo I y probablemente la tipo VI.

Respecto a la espectrometría de masas en tándem, se ha demostrado que presenta sensibilidades y especificidades cercanas al 100% en la determinación de marcadores de alteraciones lisosomales, en concreto para la alfa-manosidosis, sialidosis, MPS II, III-A y IV-A (22), habiéndose demostrado también una tecnología válida para el diagnóstico de la MPS I (14, 63). De la misma forma, Gelb et al (64) desarrollaron esta técnica para la determinación de múltiples defectos lisosomales entre ellos, la MPS I, obteniendo sensibilidades del 100% y ventajas tales como permitir la identificación de metabolitos en muestras complejas sin necesidad de cromatografía, proporcionar una información cuantitativa muy exacta, realizar el diagnóstico simultáneo de múltiples patologías, ser una técnica muy sensible y rápida y necesitar reactivos en pequeñas cantidades. Estudios recientes recomiendan la adopción de la espectrometría de masas en tándem para el cribado neonatal del síndrome de Hunter (65).

V.2.2. Tratamiento/seguimiento de las MPS y oligosacaridosis

Uno de los aspectos fundamentales a la hora de evaluar un programa de cribado es su capacidad para disminuir la morbimortalidad de la población cribada. En el caso de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis, esto se tra-

duce principalmente en la posibilidad de evitar la aparición de algunos síntomas y la mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Los tratamientos que se analizan en los distintos estudios son seis para nueve patologías distintas divididas en, cinco MPS I (31-35, 37, 38, 40-45, 66), II (46), VI (48, 51) y VII (52) y cuatro oligosacaridosis, sialidosis (53), aspartilglucosaminuria (54), α -manosidosis (55, 56) y fucosidosis (57). Los seis tratamientos analizados fueron la terapia enzimática sustitutoria de recombinante humana (38, 40-42, 45, 46, 48), el trasplante de células hematopoyéticas (34, 35, 55, 57, 66), el trasplante de médula ósea (32, 33, 37, 51-54, 56), y un tratamiento que combina la terapia enzimática sustitutoria con el trasplante de células hematopoyéticas (43, 44).

Actualmente se está trabajando en la identificación de los genes asociados a las mucopolisacaridosis, y en terapias que reemplazan la ausencia o escasez de las enzimas necesarias para sintetizar las cadenas de azúcares en modelos animales. De esta manera, es posible que en un futuro próximo, se puedan emplear pruebas de terapia genética en seres humanos. Hoy día existen ya tres medicamentos considerados huérfanos (67) para el tratamiento de enfermedades lisosomales como un medicamento llamado Aldurazyme® (Laronidase) (68) que se utiliza en pacientes con síndrome de Hurler y Hurler-Scheire (mucopolisacaridosis tipo I) (38, 68), desde el 10 de junio del 2003, el Elapraxe® (idursulfasa) (69) en el tratamiento de MPS II comercializado desde el 8 enero de 2007 y el Naglazyme® (N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa) en el tratamiento de MPS VI, desde el 24 enero 2006.

La terapia con laronidasa para el tratamiento del síndrome de Hurler (MPS I) es bien tolerada y no presenta efectos adversos significativos (38), en general los efectos secundarios encontrados son moderados o ligeros (fiebre, dolor de cabeza, erupciones, etc.) (41). Los efectos secundarios que se presentan en las terapias de reemplazo enzimáticas para las distintas MPS son en general bien toleradas y presentan pocos efectos secundarios (46, 48). El tratamiento de MPS I mediante trasplante de células hematopoyéticas presenta efectos tóxicos (grado II) en un caso (44), mientras que un estudio anterior del mismo autor (35) en pacientes con un segundo trasplante la toxicidad ligera se encontraba en la mayoría de los pacientes y algunos presentaban toxicidad aguda (grado III-IV). Los trasplantes de médula ósea incluyeron de forma general efectos secundarios de toxicidad aguda y crónica, infecciones, sepsis, pulmonías y fracaso renal entre otras (37), mientras el trasplante con sangre de cordón de donantes no emparentados presentó un 25% de pacientes con efectos adversos serios (31).

Con respecto al seguimiento, es muy variado desde las 24 semanas (48), a los que presentan medias de seguimiento entre 9-15, 2 años (33), la mayoría de los artículos se mueven en una media entre 5 y 8 años (32, 37, 38, 40, 54).

En la siguiente tabla (Tabla XIV) se resume la efectividad y los efectos secundarios de los distintos tratamientos.

Tabla XIV. Efectos de los distintos estudios incluidos (beneficios y efectos adversos)						
	Trasplante de células madre hematopoyéticas (sin especificar)	Trasplante de células madre hematopoyéticas de médula ósea	Trasplante de células madre hematopoyéticas de sangre periférica	Trasplante de sangre de cordón umbilical	Terapia enzimática sustitutiva	
Efectos beneficiosos						
Disminución de la excreción de GAG urinarios	X (34)	X (51)			X (38, 41, 46, 48)	
Mejoría de la movilidad articular	X (34)	X (32)			X (38, 41, 46)	
Mejoría de la deambulaci3n		X (52)			X (41, 46, 48)	
Mejoría de las alteraciones 3seas		X (56)	X (55)			
Mejoría de la funci3n cardiaca		X (51)			X (40)	
Mejoría de la obstrucci3n de vias aéreas superiores	X (34)	X (52,56)				
Aumento de la capacidad pulmonar					X (41, 46)	
Mejoría de las infecciones recurrentes		X (56)				
Disminuci3n del tama1o del hígado y del bazo					X (38, 41, 46)	
Estabilizaci3n o mejoría de la funci3n neurocognitiva o psicol3gica.	X (35)	X (51)		X (31)		
Mejoría del comportamiento social	X (54)					
Mejoría de los rasgos faciales	X (34)	X (51)				
Aumento de la supervivencia		X (36, 53)		X (31)		
Efectos adversos						
Deterioro auditivo	X (34)					
Aumento de displasia de cadera, cifosis lumbar, dedos en gatillo		X (32)				
Deterioro del alineamiento vertebral		X (51)				
Aumento de la regurgitaci3n valvular		X (33)				
Toxicidad aguda		X (36)				
Infecciones, neumonía		X (37)				
Fracaso renal		X (37, 53)				
Dermopatía				X (31)		
Formaci3n de anticuerpos					X (41, 42)	
Producci3n de fiebre, cefalea, infecciones respiratorias, tos, erupci3n cutánea					X (41, 46)	

Fuente: elaboraci3n propia.

Los beneficios coincidentes con ambos tratamientos son disminuir el GAG urinario y mejorar los movimientos articulares, mientras que los efectos secundarios iguales en los dos grupos es el empeoramiento o no mejoría de las enfermedades valvulares.

V.3. Aspectos éticos de los programas de cribado neonatal

El propósito del cribado neonatal es identificar a todos los neonatos positivos y clasificarlos respecto a la probabilidad de que tengan un trastorno concreto. Dado que se trata de una población aparentemente sana, el número aceptable de resultados falsos positivos debería ser mínimo. Además, todo programa de cribado debería garantizar el acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos (cobertura del 100%), con la participación informada de los padres. De igual forma se debería garantizar la protección de la confidencialidad y la integración de unidades de seguimiento que asegurasen el tratamiento de todas las enfermedades incluidas, como requisitos fundamentales para la eficacia del programa en el cumplimiento de los objetivos y la obtención de beneficios asociados.

Es importante resaltar que las pruebas de cribado neonatal no son procedimientos de diagnóstico. Los recién nacidos con resultados positivos requerirán procedimientos confirmatorios posteriores, y para ello se debe contar con el apoyo de clínicos especializados en el diagnóstico y el tratamiento de cada una de las enfermedades sometidas a cribado neonatal. Por tanto, es de suma importancia indicar que el cribado neonatal no debe identificarse sólo con un procedimiento de laboratorio, en el que se detecta una enfermedad, sino con una actividad multidisciplinar cuya coordinación con el sistema sanitario asistencial resulta imprescindible para asegurar su eficacia y su eficiencia (3).

El beneficio principal de un programa de cribado neonatal es la prevención de discapacidades asociadas a la enfermedad y a la mortalidad. Por ello, se recomienda realizarlo de aquellas enfermedades en las que se haya demostrado claramente el beneficio de la detección temprana para el recién nacido. Son pocas las patologías que cumplen con los criterios clásicos establecidos para ser objeto de cribado neonatal, los cuales se pueden resumir en cinco puntos (3):

1. la enfermedad da lugar a mortalidad o a una morbilidad grave (mental y física), si no se diagnostica en el período neonatal.

2. la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal.
3. hay un tratamiento efectivo disponible.
4. la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta ($> 1/10.000$ -15.000 recién nacidos).
5. hay un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste.

También deben valorarse otros criterios a la hora de incluir nuevas enfermedades, como son la reducción de la mortalidad, una mayor y mejor supervivencia, mejor estado de salud de la población afectada por una determinada enfermedad, etc (3). En lo que respecta al cribado de enfermedades metabólicas raras, su principal objetivo es facilitar una mayor calidad y expectativa de vida a los niños afectados, teniendo también en cuenta el impacto que estas enfermedades produce sobre los padres, hermanos e incluso sobre otros familiares.

Por su parte, el Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras del Instituto Carlos III publicó en el año 2006 una serie de recomendaciones sobre los aspectos éticos de los programas de cribado para enfermedades raras (70). A continuación se reproducen las principales.

- Todo programa de cribado debe someterse a un proceso de validación que demuestre su eficacia en condiciones semejantes a aquellas en que vaya a desarrollarse en la práctica, advirtiendo que la oferta de intervenciones de cribado cuya eficacia no esté demostrada es maleficente.
- Para garantizar el nivel de calidad adecuado y su mantenimiento, todo programa de cribado debería hacer explícitos los planes de formación continuada de los profesionales que vayan a participar en él.
- Necesidad de diferenciar entre la investigación y la intervención, indicando que un programa de cribado en fase de investigación debe expresar claramente este carácter, junto al hecho de que todavía no hay seguridad sobre los beneficios que pueda aportar al individuo que participe.

- **Consentimiento informado.**

Es un deber de los responsables del programa de cribado obtener el consentimiento informado, por escrito, cuando se trate de enfermedades no tratables o no prevenibles, o cuando los beneficios sean escasos o inciertos. Asimismo, si el cribado precisa de muestras biológicas, los sujetos deberán ser informados tanto del proceso de recogida como de su almacenamiento (70).

Existe una controversia en relación de si el cribado debe ser realizado de forma voluntaria u obligatoria. El informe de la OMS sobre aspectos de genética médica (71) declaró que «los recién nacidos deberían tener una especial protección mediante cribado obligatorio, cuando el diagnóstico precoz y el tratamiento presenten efectos favorables sobre los resultados, como es el caso de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito». Respecto al consentimiento informado en estas enfermedades consideradas por la OMS como de cribado obligatorio, existen personas contrarias a solicitarlo ya que la negativa de los padres a realizar el cribado podría perjudicar al niño, mientras que los que apoyan el consentimiento informado expresan su preocupación sobre los resultados de los falsos positivos y la persistencia de la ansiedad y el estigma que puede producir (72).

- **La información a los padres**

La información aportada deberá mencionar la naturaleza voluntaria de la participación, la validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas de primer y segundo nivel, la probabilidad de obtener falsos positivos y, por lo tanto, la inquietud a que puedan verse sometidos los padres hasta que se confirme o descarte el diagnóstico. Los resultados falsos positivos y el retraso en la confirmación de la prueba diagnóstica son factores que causan ansiedad, estrés y problemas psico-sociales en los padres que pueden deteriorar la interacción con el recién nacido, por lo que es muy importante que la finalidad y los límites del cribado les sean explicados pormenorizadamente a los padres de antemano y que la prueba de diagnóstico se organice sin retraso (73). También se deberá informar sobre las posibilidades de prevención o tratamiento de la enfermedad una vez diagnosticada y las posibles incomodidades y acontecimientos adversos de las medidas diagnósticas, preventivas o terapéuticas que el programa conlleva. Diferentes estudios han indicado la relación existente entre la cantidad y calidad de la información que es aportada a los padres y la ansiedad que estos pueden sufrir. Una información proporcionada correctamente y en el momento adecuado ayuda a muchos padres a comprender la variedad de enfermedades cribadas y el proceso que conlleva, lo que reduce tanto la ansiedad como la insatisfacción con el proceso de cribado (74).

Si se está solicitando la participación en un proyecto de investigación, deberá mencionarse también que las incertidumbres no se aclararán hasta que la investigación haya terminado (70). El hecho de que el conocimiento sobre el tratamiento sea escaso o incluso nulo para algunas patologías puede llevar a un aumento del estrés en la familia, si bien esta información debe darse de forma temprana, ayudando a la familia a conocer la enfermedad y evitando la administración de terapias no adecuadas (4).

- **La ampliación de los programas de cribado neonatales**

En la actualidad, la existencia de tecnologías que permiten la identificación de múltiples patologías ofrece la oportunidad de incluir todas ellas en los protocolos analíticos de los laboratorios. Ahora bien, a la hora de ampliar un programa de cribado neonatal con más enfermedades, deberán tenerse en cuenta, además de criterios científicos o clínicos, cuestiones legales, sociales, políticas y éticas (4). Así, las nuevas inclusiones dependerán, entre otros aspectos, de la propia enfermedad, de su prevalencia al nacimiento en una determinada región, de los resultados previos del estudio piloto, de los estudios coste/beneficio y de las prioridades establecidas en materia de Salud Pública. Por último, no debería iniciarse el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de su detección temprana para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de la adecuada provisión a todos los casos detectados, de un correcto diagnóstico, seguimiento y tratamiento por parte del sistema sanitario asistencial (3).

En los últimos años, la espectrometría de masas en tándem se ha ido introduciendo de forma muy dispar en los diferentes países, utilizada para muy distintos paneles de enfermedades. Así, en el Reino Unido el MS/MS se utiliza en muchos laboratorios de forma rutinaria en el cribado de la fenilcetonuria, sin embargo no está permitido para otras patologías, excepto para aquellos centros que participan en el estudio piloto de determinación de cadena-media de acyl-CoA (MCADD). Alemania tiene una amplia experiencia en la utilización de la MS/MS para un amplio abanico de enfermedades, aunque el Ministerio de Sanidad ha reducido recientemente, y de forma considerable, el panel de enfermedades para cribar y dando incluso la instrucción de no facilitar los resultados de otros posibles diagnósticos (63). Sin embargo, y como contraste, el informe del *American College of Medical Genetics* recomienda el cribado de un amplio número de enfermedades, incluyendo alguna de muy baja incidencia o de desconocida significación clínica, no figurando ninguna de las consideradas dentro del grupo de MPS y oligosacaridosis (4).

Puede verse pues, la existencia de dos perspectivas ante la ampliación de los programas de cribado neonatales, la perspectiva de la salud pública que defiende el seguimiento de criterios estrictos y la perspectiva de muchos clínicos que consideran esencial poder llegar al diagnóstico de patologías, aún en ausencia de tratamientos eficaces. En este sentido, hay autores que consideran que los criterios enumerados en su día por Wilson y Jungner (2) tienen numerosas limitaciones en el contexto del cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem, particularmente si se consideran como requerimientos esenciales para definir un cribado como aceptable. Así, se considera necesario disponer de un tratamiento efectivo para la enfermedad cribada, aunque muchos padres valoran enormemente un diagnóstico precoz, incluso si no existe un tratamiento efectivo para su hijo, como en el caso de la distrofia muscular (75).

El marco legal para el desarrollo del cribado neonatal de mucopolisacáridosis y oligosacáridosis se muestra desarrollado en el anexo F.

V.4. Análisis de los principios de cribado para las MPS y oligosacáridosis

Los resultados, recomendaciones y conclusiones de los diferentes estudios localizados nos muestran la falta de evidencia científica sobre el cribado de las MPS y oligosacáridosis, no existiendo tampoco, al menos en el momento actual, pruebas validadas para su realización.

Teniendo en cuenta lo anterior, en la Tabla XV se pueden ver los resultados de la justificación del cribado de MPS y oligosacáridosis según los criterios de Wilson y Jungner, actualizados y ampliados en el año 2003 por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido (76), tomando como hipótesis que la técnica de espectrometría de masas en tándem fuese una prueba validada para el cribado de las MPS y oligosacáridosis y con valores de sensibilidad y especificidad adecuados (Tabla XV).

Tabla XV. Justificación de los criterios desarrollados por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en ampliación a los criterios de Wilson y Jungner

Criterios de Wilson y Jungner		Justificación
La enfermedad		
La enfermedad debe ser un problema de salud importante.	si	Por sus características las MPS y oligosacaridosis son problemas graves de salud debido a que cursan con una disminución del funcionamiento físico y/o mental.
La epidemiología y la historia natural de la enfermedad, incluyendo el desarrollo desde la fase latente a la enfermedad declarada, deben ser entendidas adecuadamente, y debe haber un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad, un período latente o una etapa sintomática precoz.	si	El cribado neonatal permite identificar algunas de las enfermedades definidas como MPS y oligosacaridosis, antes de que se presenten clínicamente los síntomas.
Todas las intervenciones coste-efectivas de prevención primaria se deben haber puesto en ejecución.	no	La única medida de prevención primaria aplicada sería el estudio genético conceptual. Hoy en día no se realiza.
El test		
Debe haber una prueba que sea simple, segura, exacta y validada.	si	Los recién nacidos pueden ser cribados al mismo tiempo y con la misma muestra de sangre y orina utilizada para otras enfermedades. Muestras de sangre con espectrometría de masas en tándem y muestras de orina con cromatografía azul dimetilmetilén.
La distribución de los valores de la prueba en la población diana debe ser conocida y debe estar establecido el nivel o punto de corte apropiado.	no	La baja incidencia de estas enfermedades dificulta el establecimiento de puntos de corte fiables y de conocimiento de la distribución de valores entre la población diana.
La prueba debe ser aceptada por la población.	si/no	La realización de estos tests no conlleva un mayor estrés en los recién nacidos, pero se desconoce la aceptabilidad de los padres.

Tabla XV. Justificación de los criterios desarrollados por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en ampliación a los criterios de Wilson y Jungner

Criterios de Wilson y Jungner		Justificación
Debe haber una política consensuada en la investigación diagnóstica posterior de los individuos con un resultado positivo y en las opciones disponibles para esos individuos.	no	La baja incidencia de estas enfermedades y la escasez de tratamientos disponibles hace difícil la protocolización consensuada de estos pacientes.
El tratamiento		
Debe haber un tratamiento o una intervención eficaz para los pacientes identificados con la detección precoz, con evidencia de que el tratamiento precoz conduce a mejores resultados que el convencional.	sí/no	Existen tratamientos para algunos tipos de MPS y oligosacaridosis que mejoran los síntomas, los signos y la calidad de vida de los enfermos: trasplante de médula ósea, de células madre hematopoyéticas, de células de cordón, y terapia enzimática sustitutiva, existiendo ya algunos fármacos disponibles en período de evaluación.
Debe haber una política de consenso, basada en la evidencia, acerca del tratamiento correcto y sobre a qué individuos se debe de proponer.	no	Dada la baja incidencia de estas enfermedades y la escasez de tratamientos, no existen guías de práctica clínica ni protocolos consensuados.
Los proveedores de salud deben optimizar el tratamiento clínico de la enfermedad y los resultados del paciente antes de la participación en un programa de cribado.	sí/no	Nuestro sistema sanitario tiene capacidad para asumir el tratamiento y seguimiento de estos pacientes, aunque no está garantizado que se realice de forma similar en todos ellos.
El programa de cribado		
Debe haber evidencia de ensayos clínicos aleatorizados y controlados de alta calidad, de la efectividad del programa de cribado en la reducción de mortalidad o morbilidad.	sí/no	Los únicos ensayos clínicos aleatorizados y controlados disponibles son sobre el tratamiento de reemplazo enzimático, mostrando beneficios en términos de morbi-mortalidad, aunque no fueron realizados en período neonatal y son sobre casos y no sobre programas de cribado.
Debe haber evidencia de que el programa de cribado completo (pruebas, procedimientos, diagnósticos, tratamientos/intervención) es aceptable clínica, social y éticamente para los profesionales de la salud y la población en general.	no	No existe evidencia de que un programa de cribado de MPS y oligosacaridosis sea aceptado clínica, social y éticamente.

Tabla XV. Justificación de los criterios desarrollados por el Comité Nacional de Cribado del Reino Unido en ampliación a los criterios de Wilson y Jungner

Criterios de Wilson y Jungner		Justificación
El beneficio del programa de cribado debe compensar los daños físicos y psicológicos (causados por la prueba, los procedimientos diagnósticos o el tratamiento).	si	Tanto la prueba de cribado como la de diagnóstico no producen daños físicos, sin embargo pueden existir secuelas psicológicas debidas a los falsos positivos o falsos negativos.
El coste del programa de cribado en su totalidad (prueba diagnóstica y tratamiento) debe ser económicamente equilibrado en relación con el gasto total del sistema de salud.	si	No existe evidencia de estudios de costes de programas de cribado de MPS y oligosacari-dosis, y es necesaria su realización, abarcando de forma integral todo el proceso.
Debe haber un protocolo para dirigir y supervisar el programa de cribado, con un sistema que garantice la calidad.	si/no	Los laboratorios tienen sus sistemas de control de calidad, pero los programas no.
El personal cualificado y las instalaciones para la realización de la prueba del diagnóstico y del tratamiento debe estar disponible antes de la implantación del programa de cribado.	si	La prueba de cribado podría incluirse en el programa vigente y el tratamiento podría realizarse en el mismo centro (terapia enzimática sustitutoria) o en uno de referencia (trasplante de médula ósea, sangre de cordón y células madre hematopoyéticas), debiendo establecerse un plan de derivaciones para garantizar la equidad del tratamiento.
Todas las opciones para supervisar la enfermedad deberían tenerse en cuenta (mejora del tratamiento, incorporación de servicios adicionales, etc.).	no	Debería realizarse un estudio de costes del programa de cribado que incluya el tratamiento de estos pacientes.

Fuente: Muir Gray JA. Int J Technol Assess (77).

Aunque algunas MPS y oligosacari-dosis cumplen varios de los criterios anteriormente expuestos, el estado actual de conocimiento respecto al cribado, diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades no parece ser suficiente para recomendar su inclusión en un programa poblacional de cribado neonatal, dado que no existe por el momento ninguno que incluya estas patologías (78, 79).

VI. Conclusiones y recomendaciones

- Las MPS y oligosacaridosis son un grupo de enfermedades que afectan al desarrollo físico y mental con diversos grados de gravedad. Aunque sus características pueden no ser visibles al nacimiento, progresan a medida que el almacenamiento de glicosaminoglicanos afecta a los tejidos corporales, por lo que el adelanto en el diagnóstico de la enfermedad podría, al menos potencialmente, mejorar el pronóstico de estos enfermos.
- La evidencia disponible respecto al diagnóstico y tratamiento de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis es limitada, al no existir datos que confirmen una disminución de la morbimortalidad con el diagnóstico temprano. Además, los estudios incluidos en esta revisión fueron muy heterogéneos y hacen difícil la comparación entre ellos y no permiten emitir conclusiones definitivas y categóricas acerca de los diferentes aspectos evaluados. No se obtuvo ninguna información sobre la existencia de programas de cribado poblacional que incluyan estas patologías.
- Los diagnósticos de laboratorio más frecuentemente empleados fueron la determinación de la excreción urinaria de glucosaminoglicanos y el análisis sanguíneo o plasmático de la actividad enzimática de la enzima deficitaria. Las técnicas diagnósticas fueron muy variadas y consiguen la espectrometría de masas en tándem, sensibilidades y especificidades cercanas al 100% en alguna de las MPS.
- Respecto al tratamiento, los diferentes tipos de trasplante utilizados (médula ósea, células madre de cordón umbilical y de sangre periférica) mostraron resultados de variable efectividad.
- En los últimos años, la aparición de la terapia enzimática sustitutiva (alfa-iduronidasa, idursulfasa y N-acetilgalactosamina 4-sulfatasa) está cambiando el panorama de estas enfermedades, pues se obtienen resultados prometedores en el sentido de estabilizar de forma segura muchos síntomas y manifestaciones clínicas, lo que preconiza que el tratamiento precoz, antes de que se produzcan alteraciones esqueléticas o cardíacas, podría llevar a obtener mejores resultados. Sin embargo, se necesitan más datos sobre si el tratamiento con terapia

enzimática sustitutoria reduce la morbimortalidad relacionada con el trasplante.

- En conclusión, la carencia de estudios de calidad que analicen de forma adecuada los diferentes aspectos del cribado neonatal de las mucopolisacaridosis y oligosacaridosis no permite recomendar en este momento su inclusión dentro de los programas de cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo. Sin embargo, sí parece recomendable la realización selectiva de pruebas diagnósticas para la MPS y oligosacaridosis en aquellos pacientes considerados de riesgo, en concreto aquellos que manifiesten en el nacimiento o en las primeras semanas de vida, alteraciones metabólicas o escasa ganancia de peso. En ese caso, y con vistas a facilitar un seguimiento activo y periódico, se considera conveniente la implantación de un registro de casos que, con fines asistenciales, docentes e investigadores, aglutine toda la información respecto de la evolución, supervivencia y otros aspectos relacionados con estas patologías.
- Por último, se recomienda la realización de estudios epidemiológicos que nos permitan conocer la distribución y frecuencia de estas enfermedades, la validez del diagnóstico mediante la determinación enzimática con espectrometría de masas en tándem y el coste-efectividad de las nuevas terapéuticas disponibles. También sería de mucha utilidad aprovechar la experiencia de los equipos de cribado existentes y la recogida rutinaria de muestras en papel, para diseñar y desarrollar estudios paralelos que evalúen resultados a largo plazo para, de esta manera, poder llegar a una conclusión definitiva sobre la utilización de estas técnicas y la implantación de este tipo de cribados en el seno de un programa neonatal.

Bibliografía

1. Cocho de Juan JA, Castiñeiras Ramos DE, Fraga Bermúdez JM. Cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo. In: Sanjurjo P, Baldellou A (eds). Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 2ed. Madrid: Ergón; 2006. p. 47-61.
2. Wilson JMG, Jungner G. Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades. Ginebra: Organización Mundial de la Salud 1969.
3. Dulin-Iñiguez E, Espada M, Eguileor-Gurtubai I. Programas de Cribado neonatal. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):61-5.
4. Watson MS, Lloyd-Puryear MA, Mann MY, Rinaldo P, Howell R. Newborn Scening: Toward a Uniform Screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8(5 SUPPL.1):12S-252S.
5. Informe para el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Informe sobre la situación de los programas de cribado neonatal en España (2006).
6. Grabowski G. Enfermedades por depósito lisosómico. En: Kasper DL, Braunwald, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. editor 16ª Harrison-Braunwald. Principios de Medicina Interna. Madrid: McGraw-Hill; 2002. p. 2661-67.
7. Encyclopedia of Genetic Disorders [Internet] Aufox SA. Mucopolysaccharidoies. [Citado 19 Sept 2006]. Disponible en: <http://www.enotes.com/genetic-disorders-encyclopedia>
8. National Institute of neurological disorders and stroke [Internet]. Bethesda; National Institute of neurological disorders and stroke. Las mucopolisacaridosis. [Actualizado 7 Feb 2006. Citado 29 Ago 2006]. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/spanish/las-mucopolisacaridosis.htm>
9. Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo [Internet]. Enfermedades Lisosomiales. [Citado 7 Sept 2006]. Disponible en: <http://www.ae3com.org/recursos/ibc/tabla1.htm>
10. Mabe S P. Las Mucopolisacaridosis. *Rev. chil. nutr.* [Rev en Internet]. abr. 2004, vol 31, (1), p.8-16. [Citado 27 Sept 2006]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182004000100001&lng=es&nrm=iso

11. Froissart R, Maire I. Fucosidosis. [Actualizado Feb 2005. Citado 24 Sept 2006]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
12. Asociación de Mucopolisacaridosis y síndromes relacionados [Internet]. [Citado 30 May 2007]. Disponible en: <http://www.mpse.org/mps1.htm>
13. Seymour CA, Thomason MJ, Chalmers RA, Addison GM, Bain MD, Cockburn F, et al. Newborn screening for inborn errors of metabolism: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 1997;1 (II). [Citado 22 Ene 2007]. Disponible en: <http://www.nchta.org/fullmono/mon111.pdf>
14. Wang D, Eadala B, Sadilek M, Chamoles NA, Turecek F, Scott CR, et al. Tandem Mass Spectrometric Analysis of Dried Blood Spots for Screening of Mucopolysaccharidosis I in Newborns. *Clin Chem*. 2005;51(5):898-900.
15. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inher Metab Dis*. 2006;29 (2-3):397-404.
16. Millington DS. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. *Clin Chem*. 2005;51(5-editorial):808-9.
17. Maire I, Froissart R. Sialidosis tipo 1 y 2. [Actualizado Feb 2005. Citado 27 Sept 2006]. Disponible en: <http://www.orpha.net>
18. Meikle PJ, Fuller M, Hopwood JJ. Mass spectrometry in the study of lysosomal storage disorders. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2003;49(5):769-77.
19. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. "Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias". Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Junio de 1999.
20. Dean CJ, Bockmann MR, Hopwood JJ, Brooks DA, Meikle PJ. Detection of mucopolysaccharidosis type II by measurement of iduronate-2-sulfatase in dried blood spots and plasma samples. *Clin Chem*. 2006;52(4):643-649.

21. Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab.* 2006;88(4):307-14.
22. Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics.* 2004;114(4):909-16.
23. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 2001;47(12):2098-102.
24. Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr.* 2004;71(1):29-32.
25. Whitley CB, Spielmann RC, Herro G, Teragawa SS. Urinary glycosaminoglycan excretion quantified by an automated semimicro method in specimens conveniently transported from around the globe. *Mol Genet Metab.* 2002;75(1):56-64.
26. Chiaratti de Oliveira A, dos Santos AM, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(5):160-4.
27. Chuang CK, Lin SP, Chung SF. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylene blue method and two dimensional electrophoresis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2001;64(1):15-22.
28. Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res.* 2004;55(4):592-7.
29. Ramsay SL, Meikle PJ, Hopwood JJ. Determination of monosaccharides and disaccharides in mucopolysaccharidoses patients by electrospray ionisation mass spectrometry. *Mol Genet Metab.* 2003;78(3):193-204.
30. Ringden O, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, Mattsson J, Aschan J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited disorders: experience in a single center. *Transplantation.* 2006;81(5):718-25.

31. Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1960-9.
32. Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97-101.
33. Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol*. 2003;92(7):882-6.
34. Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(12):1105-17.
35. Grewal SS, Krivit W, Defor TE, Shapiro EG, Orchard PJ, Abel SL, et al. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2002;29(6):491-6.
36. Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*. 1998;91(7):2601-8.
37. Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood* 1996;87(11):4894-902.
38. Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diament M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171-80.
39. Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. *N Engl J Med*. 2001;344(3):182-188.
40. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol*. 2006;98(3):416-8.

41. Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr.* 2004;144(5):581-8.
42. Kakavanos R, Turner C, Hopwood J, Kakkis E, Brooks D. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet.* 2003;361:1608-13.
43. Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'Meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(1):17-21.
44. Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005;7(2):143-6.
45. Sardon O, Garcia Pardos C, Mintegui J, Perez Ruiz E, Coll MJ, Chabas A, et al. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alpha-L-iduronidasa. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(1):61-7.
46. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465-73.
47. Robertson SP, Klug GL, Rogers JG. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *Eur J Pediatr.* 1998;157(8):653-5.
48. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533-539.
49. Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *J Pediatr.* 2004;144(5):574-80.

50. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005;115(6):e681-9.
51. Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis*. 1999;22(1):50-62.
52. Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(6):629-34.
53. Schiff M, Maire I, Bertrand Y, Cochat P, Guffon N. Long-term follow-up of metachronous marrow-kidney transplantation in severe type II sialidosis: what does success mean? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2563-5.
54. Malm G, Mansson JE, Winiarski J, Mosskin M, Ringden O. Five-year follow-up of two siblings with aspartylglucosaminuria undergoing allogeneic stem-cell transplantation from unrelated donors. *Transplantation*. 2004;78(3):415-9.
55. Albert MH, Schuster F, Peters C, Schulze S, Pontz BF, Muntau AC, et al. T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(4):443-6.
56. Wall DA, Grange DK, Goulding P, Daines M, Luisiri A, Kotagal S. Bone marrow transplantation for the treatment of alpha-mannosidosis. *J Pediatr*. 1998;133(2):282-5.
57. Miano M, Lanino E, Gatti R, Morreale G, Fondelli P, Celle ME, et al. Four year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(7):747-51.
58. Aranzadi E, Miramar MD, Leiva E, Relaño E, escanero JF. Modificación de la técnica de determinación de mucopolisacáridos que utiliza azul de dimetilmetileno. *Rev Diagn Biol*. [Internet] 2002 [citado 22 May 2007], pp. 13-15. Disponible en: <http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-79732002000100003&lng=es&nrm=iso>

59. Mabe S P, Valiente A, soto V, Cornejo V, Raimann E. Evaluation of reliability for urine mucopolysaccharidosis screening by dimethylmethylene blue and Berry spot tests. *Clin Chim Acta*. 2004;345(1-2):135-140.
60. Elango EM, Priya S, Mayasundari R. Discontinuous electrophoresis of glycosaminoglycans: a screening method for mucopolysaccharidoses. *Indian J Pediatr*. 1998;65(4):597-601.
61. Alonso-Fernández JR, Bóveda MD, Parrado C, Peña J, Fraga JM. Continuous thin-layer chromatography of sugars of clinical interest in samples of urine impregnated on paper. *J Chromatogr A*. 1981;217:357-366.
62. Scott Ronald C. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders. *Clinical Perspectives*. [Internet] 2005 [Citado 11 Dic 2006]. Disponible en: <http://faculty.washington.edu/gelb/reprints.html>
63. Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):390-396.
64. Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(2-3):397-404.
65. Wang D, Wood T, Sadilek M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH. Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to newborn screening for mucopolysaccharidosis II (Hunter disease). *Clin Chem*. 2007;53(1):137-40.
66. Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(4):290-6.
67. Lista de 35 medicamentos huérfanos comercializados en Europa [página en Internet]. Orphanet. [Citado 22 May 2007]. Disponible en: http://www.orpha.net/docs/list_of_orphan_drugs_Europe.pdf
68. Canadian Coordinating Office for Health technology Assessment (CCHTA). Emerging Drug List. Laronidase. N° 51, 2004. [Citado 7 May 2007]. Disponible en: http://cadth-acmts.ca/media/pdf/108_No51_laronidase_edrug_e.pdf

69. Shire Pharmaceuticals Group plc (Shire). Shire files Elaprase TM (idursulfase) with the FDA for the treatment of Hunter syndrome. [Citado 2 Oct 2006]. Disponible en: <http://ww7.investorrelations.co.uk/shire/NewAndMedi/PressReleases/showShirePress.jsp?ref=493&tn=3&m1=8&m2=20>
70. Comité de ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras. Recomendaciones acerca de los aspectos éticos de los programas de cribado de población para enfermedades raras. *Gac Sanit.* 2006;20(supl 3):27-32.
71. World Health Organization. Hereditary Diseases Program. Guidelines on ethical issues in medical genetics and the provision of genetic services. 1995.
72. Ontario Ministry of Health L-TC. Neonatal screening of inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometer. Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS). 2002. [Citado 7 May 2007]. Disponible en: http://health.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_tandms_090102.pdf
73. Autti-Ramo I, Makela M, Sintonen H, Koskinen H, Laajalahti L, Halila R, et al. Expanding screening for rare metabolic disease in the newborn: An analysis of costs, effect and ethical consequences for decision-making in Finland. *Acta Paediatrica.* 2005 Aug;94(8):1126-36.
74. Waisbren SE, Albers S, Amat S, Ampola M, Brewster TG, Demmer L, et al. Effect of expanded newborn screening for biochemical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA.* 2003 Nov 19;290(19):2564-72.
75. Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002 Mar;86(2):F91-5.
76. UK National Screening Committee. Second report of the UK national screening Committee. Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of screening programme. 2003. [Citado 17 Ene 2007]. Disponible en: <http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/secondreport.pdf>
77. Muir Gray JA. Evidence-based screening in the United Kingdom. *Int J Technol Assess* 2001;17(3):400-8.

78. The US National Screening Status report list the status of newborn screening in the United States. National Newborn Screening and Genetics Resource Center. Austin, Texas Usa (NNSGRC). [Actualizado 23 May 2007. Citado 28 May 2007]. Disponible en: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/nbsdisorders.pdf>
79. UK national screening Committee's Policy Positions, July 2006. [Actualizado 6 Sept 2006. Citado 14 May 2007]. Disponible en: http://www.nsc.nhs.uk/pdfs/policy_position_chart_july06%5B1%5D.pdf.
80. Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. Boletín Oficial del Estado (BOE) núm. 298, de 14 de diciembre de 1999:43088-99.
81. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado núm. 274, de 15 de noviembre de 2002; p:40126-32.
82. Ley 3/2001 de 28 de mayo reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. Diario Oficial de Galicia núm. 111, de 8 de Junio de 2001; p:7593.
83. UNESCO. Declaración Internacional sobre los datos genéticos humanos, el 16 de octubre de 2003. [Citado 11 Dic 2006]. Disponible en: http://portal.unesco.org/shs/en/file_download.php/022084a592c5d4ef2e8dc28972c631Declaration_Sp.pdf
84. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Unidad de Comunicación. Recomendaciones de la Unión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. [Citado 11 Dic 2007]. Disponible en: http://europa.eu.int/comm/research/conferences/2004/genetic/pdf/recommendations_es.pdf
85. Ley 7/2003, de 9 de diciembre de Ordenación sanitaria de Galicia. Diario Oficial de Galicia nº 246, de 19 diciembre de 2003. Art 133.2; p:15679.

Glosario

Alogénico: referido al trasplante, cuando el donante es un individuo de la misma especie que el receptor.

Autosómico: referido a los cromosomas no sexuales (pares 1 a 22).

Creatinina: producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que es producido en una tasa muy constante en el cuerpo y normalmente filtrado por los riñones y excretado en la orina. La medición de la creatinina es la manera más simple de monitorizar la función renal.

Cromatografía: método que, en su origen, se utilizó para separar sustancias coloreadas. En la actualidad, por extensión, método para separar mezclas de gases, líquidos o sólidos en disolución mediante diferentes procesos físicos. Proceso en que una mezcla química en un líquido o gas se separa en componentes como resultado de la distribución diferencial de los elementos solubles.

Disacáridos: moléculas formadas por dos unidades de azúcares unidas covalentemente.

Efectividad: conseguir mejoras en la salud mejorando el impacto de la morbilidad sobre una población definida. Consiste en la medición del grado en que una forma eficaz de intervención puede aplicarse o ponerse a disposición de todos los miembros de un grupo definido que podría resultar beneficiado.

Eficacia: es la capacidad de la ciencia y la tecnología para lograr un resultado favorable en casos individuales, con independencia de los recursos o insumos necesarios. Consiste en determinar objetivamente que una forma de intervención, preventiva, diagnóstica, curativa o restaurativa; es más útil y beneficiosa que inútil o perjudicial para alcanzar la finalidad preconizada, o que es más eficaz que el tipo de intervención que reemplazará, o que en realidad es mejor que no hacer nada.

Electroforesis: técnica de separación de moléculas mediante la aplicación de un campo eléctrico. En un campo eléctrico, las partículas cargadas se mueven a distintas velocidades, dependiendo de su relación carga/masa.

Ensayo enzimático: determinación de la actividad enzimática con un sustrato dado; se puede evaluar de diferentes maneras, incluyendo la cuantificación del producto final o análisis colorimétrico.

Enzimas: una clase especial de proteínas que aumentan la velocidad de las

reacciones químicas, contribuyendo a que los procesos químicos celulares sean más rápidos y eficaces.

Especificidad: probabilidad de que una medida clasifique correctamente a una persona sana.

Espectrómetro: es un instrumento óptico que sirve para medir las propiedades de la luz en una determinada porción del espectro electromagnético. La variable que se mide generalmente es la intensidad de la luz pero se podría medir también el estado de polarización.

Fenotipo: realización visible del genotipo en un determinado ambiente. Características físicas y/o bioquímicas observables de la expresión de uno o varios genes. Conjunto de rasgos clínicos de un individuo con un genotipo determinado.

Gen: secuencia específica de nucleótidos situado en el plasma germinativo, normalmente un cromosoma, y que es la unidad funcional de la información de uno o varios rasgos hereditarios para controlar la estructura de proteínas u otro material genético.

Glucosaminoglucanos (GAG): cadenas de polisacáridos constituidas por la repetición de unidades idénticas de disacáridos. Todos ellos, excluyendo el ácido hialurónico, están unidos covalentemente a proteínas, constituyendo los llamados proteoglucanos.

Incidencia: se define como el número de casos nuevos de una enfermedad que se desarrollan en una población durante un período de tiempo determinado.

Monosacárido: son los glúcidos más simples, que contienen de tres a siete átomos de carbono.

Prevalencia: cuantifica la proporción de individuos de una población que padecen una enfermedad en un momento o período de tiempo determinado. Su cálculo se estima mediante la expresión:

$$P = \frac{\text{Nº de casos con la enfermedad en un momento dado}}{\text{Total de población en ese momento}}$$

Proteína: biomoléculas formadas por macropolímeros de aminoácidos, o macropolipéptidos. Actúan como enzimas, hormonas y estructuras contrác-

tiles que atribuyen a los organismos sus propias características de tamaño, potencial metabólico, color y capacidades físicas.

Recesiva: la herencia recesiva se presenta cuando ambos genes de un par deben ser anormales para producir la enfermedad. Si sólo un gen del par es anormal, entonces la enfermedad se manifiesta levemente o no se manifiesta; sin embargo la enfermedad se puede pasar a los hijos.

Trasplante: transferir un órgano o un tejido desde su posición original (cuerpo del donante) a un nuevo lugar (organismo del receptor) mediante un procedimiento quirúrgico, de manera tal que pueda seguir funcionando en el paciente injertado.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

A.1) Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Mucopolysaccharid* OR Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuri* OR fucosidosis OR «alpha mannosidosis» OR «beta mannosidosis» OR sialidosis OR Galactosialidosis OR shindler

Cochrane Library Plus

Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination. En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad y la NH-SEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

A.2) Bases de datos específicas de GPC

- 1 Tripdatabase: En ellas se recogen Guías de medicina basada en la evidencia. National Guideline Clearinghouse, NeLH Guidelines Finder, etc. Organizadas en tres áreas geográficas: Norte americanas, Europeas y otras:

Mucopolysaccharid* OR Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuri* OR fucosidosis OR «alpha mannosidosis» OR «beta mannosidosis» OR sialidosis OR Galactosialidosis OR shindler

- 2 Organizaciones que desarrollan GPC y centros que las recopilan (no incluidas en el apartado anterior)

A.3) Bases de datos generales

MEDLINE

~ #1 «Mass Screening»[MeSH] OR «Neonatal Screening» [MeSH] OR Screen*[TW] OR Detect* [TW] OR «Spectrum analysis, mass» [MeSH] OR Spectometr* OR «Diagnosis» [MeSH] OR «diagnosis» [Subheading] OR Diagnos*[TW]
~ #2 («Therapeutics» [MeSH] OR «therapy» [Subheading] OR treatm* OR THERAP* [TW]
~ #3 follow* [TW] OR MONITOR* [TW]
~ #4 Mucopolysaccharid* OR Hurler [TW] OR Scheie [TW] OR Hunter [TW] OR Sanfilippo [TW] OR Morquio [TW] OR Maroteaux [TW] OR Oligosacchar*[TW] OR Aspartylglucosaminuri* [TW] OR fucosidosis [TW] OR «alpha mannosidosis» [TW] OR «beta mannosidosis» OR sialidosis [TW] OR Galactosialidosis [TW] OR shindler [TW]
~ #5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4

LIMIT TO: Humans

All Infant: birth-23 months, All Child: 0-18 years, Newborn: birth-1 month,
Infant: 1-23 months.

English, French, Italian, Spanish, Portuguese

LIMIT TO: 1996-

Se excluyeron artículos de opinión (Notas, cartas y editoriales)

EMBASE

```
~ #1 «Mass Screening» /exp OR «Newborn Screening» /exp OR Screen*:ti,ab OR Detect* [ti,ab] OR Spectrometr* [ti,ab] OR 'diagnosis'/exp OR Diagnos* OR diagnos*:ab,ti
~ #2 'therapy'/exp OR therap*:ab,ti OR treat*:ab,ti
~ #3 'evaluation and follow up'/exp OR 'follow up'/exp OR 'monitoring'/exp OR follow:ti,ab OR monitor*:ti,ab
~ #4 «Mucopolysaccharidosis» /exp OR «Oligosaccharides» /exp OR mucopolysacchar*:ti,ab OR oligosacchar*:ti,ab OR aspartylglucosaminuria:ti,ab OR fucosidosis:ti,ab OR «alpha mannosidosis»:ti,ab OR «Alpha mannosidosis»:ti,ab OR «beta mannosidosis»:ti,ab OR sialidosis:ti,ab OR galactosialidosis:ti,ab OR shindler:ti,ab OR hurler:ti,ab OR scheie:ti,ab OR hunter:ti,ab OR sanfilippo:ti,ab OR morquio:ti,ab OR maroteaux:ti,ab
~ #5 (#1 OR #2 OR #3) AND #4
```

LIMIT TO: Humans

All Infant: birth-12 months, Newborn, infant.

English, French, Italian, Spanish, Portuguese

LIMIT TO: 1996-

Se excluyeron artículos de opinion: (cartas, notas, editoriales y cartas)

ISI WOK

```
~ #1 Screen* OR Detect* OR Spectometr* OR Diagnos*
~ #2 treat* OR Therap*
~ #3 Follow* OR monitor*
~ #4 Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Mucopolysacchar* OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuria OR fucosidosis OR «alpha mannosidosis» OR «beta mannosidosis» OR sialidosis OR Galactosialidosis OR «shindler syndrome»
~ #5 Neonat* Or Newborn* OR infant* OR Child*
~ #6 (#1 OR #2 OR #3) AND #4
```

LIMIT TO: 1996-

English, French, Italian, Spanish, Portuguese

Se excluyeron artículos de opinion: (cartas, notas, editoriales y cartas)

A.4) Bases de datos españolas

IME (Índice Médico Español) E IBECS (Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud)

Hurler* O Scheie O Hunter* O Sanfilippo* O Morquio* O Maroteaux* O Mucopolisacchar* O Oligosacchar* O Aspartylglucosaminuria O fucosidosis O «alpha mannosidosis» O «beta mannosidosis» OR sialidosis

AND

Neonat* O Nacid* O BEB*

A.5) Base de datos de ensayos clínicos en curso

National Research Register

~ #1 Mucopolysaccharid* OR Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuri* OR fucosidosis OR sialidosis OR Galactosialidosis OR shindler

~ #2 treatm* OR Therap* OR Screen*

~ #3 Neonat* Or Newborn* OR infant* OR Child*

~ #4 #1 AND #2 AND #3

Clinical Trial Gov

#1 (Mucopolysaccharid* OR Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuri*...) [ALL-FIELDS] AND (treatm* OR Therap* OR Screen*) [ALL-FIELDS]

Current Controlled Trials

#1 (Mucopolysaccharid* OR Hurler OR Scheie OR Hunter OR Sanfilippo OR Morquio OR Maroteaux OR Oligosacchar* OR Aspartylglucosaminuri* OR fucosidosis OR sialidosis OR Galactosialidosis OR shindler) AND (Neonat* Or Newborn* OR infant* OR Child*)

Anexo B. Tablas de evidencia

B.1) Artículos sobre cribado y diagnóstico

Autor, referencia, año	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivos	Pruebas	Muestras	Resultados	Conclusiones
Dean <i>et al</i> (20), 2006.	Serie de casos retrospectiva, VII.	Diagnóstico de MPS II mediante determinación de proteína IDS.	Muestras de sangre seca y plasma de controles sanos y pacientes de MPS II. Determinación concentración proteína IDS. Método Delfia y análisis de 4-metilumbeliferil-sulfato.	Muestras consecutivas de pacientes.	Las muestras de sangre y plasma de pacientes con MPS II mostraron ausencia de la actividad de IDS, comparando con las muestras de sangre y plasma de individuos sanos.	La medida de la concentración de IDS proteína y la actividad de la enzima, permite identificar la mayoría de pacientes con MPS II en las muestras de manchas de sangre secas y plasma.
Meikle <i>J et al</i> (21), 2006.	Serie de casos retrospectivo, VII.	Crear método universal de cribado para 11 enfermedades lisosomales.	Determinación en tarjetas Guthrie (sangre seca) de recién nacidos.	Grupo de 111 casos, muestras de enfermos lisosomales 92 procedentes de Australia y 19 de Dinamarca. Grupo de 599 controles, recién nacidos sanos 185 (Australia) y 241 (Dinamarca) y 173 muestras de adultos (Australia).	Se identificaron 98 de 111 (88%) individuos con enfermedad lisosomal, 4 MPS I, II, III-A y VI). Con aumento de concentración de proteína fueron 105 de los 111 (95%).	Método multiplex proporciona un sistema práctico en la identificación de enfermedades lisosomales de forma temprana.

Autor, referencia, año	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivos	Pruebas	Muestras	Resultados	Conclusiones
Mahalingam <i>et al</i> (24), 2004.	Estudio de casos y controles retrospectivo, VII.	Diagnóstico de MPS mediante determinación cuantitativa de GAG urinario.	Determinación cuantitativa: método de formación de complejos ácido-azul alcian. Determinación cualitativa: cromatografía secuencial en capa fina multisolvent.	219 niños sospechosos de padecer MPS y 91 niños sanos como grupo control.	Mayor concentración de GAG en orina en grupo sospechoso de MPS. Disminuye GAG con la edad y su valor no depende del sexo.	Necesidad de realizar análisis cuali/cuantitativo para el diagnóstico de MPS mediante excreción de GAG urinario.
Meikle <i>J et al</i> , (22), 2004.	Serie de casos retrospectivo, VII.	Descubrir en el nacimiento a los niños afectados por enfermedades lisosomales, mediante la técnica de masa en tándem.	Muestras de Guthrie. Se seleccionan 15 marcadores para la determinación de dos proteínas que permiten la identificación de enfermedades lisosomales.	47 pacientes con enfermedad lisosomal y muestras de controles recién nacidos sanos (227) y 273 muestras australianas.	Marcadores glucosaminoglicidos y oligosacáridos muestran una sensibilidad y especificidad del 100% en identificación de las siguientes enfermedades oligosacáridosis: α -mannosidosis, y MPS IV-A y MPS III-A. La sensibilidad para determinación de Sialidosis fue menor y nula para las MPS II.	Determinación de proteínas mediante masas en tándem permite un cribado en recién nacidos de algunas enfermedades lisosomales.
Tomatsu <i>et al</i> (28), 2004.	Serie de casos y controles, VII.	Diagnóstico de MPS IV-A mediante la determinación de Keratan-sulfato, mediante método ELISA.	Muestras de sangre y orina.	Pacientes con MPS IV: 45 muestras de sangre (36 con enfermedad severa y 9 leve), y 59 muestras de orina (47 enfermos severos y 12 leves).	Concentración keratan-sulfato aumenta en sangre y orina en enfermos MPS IV. Aumenta dentro de los enfermos con edad y severidad de la enfermedad.	Determinación de Keratan-sulfato de sangre y orina mediante ELISA, sirve para diagnosticar las MPS IV-A.

Autor, referencia, año	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivos	Pruebas	Muestras	Resultados	Conclusiones
Ramsay <i>et al</i> (29), 2003.	Serie de casos, y controles VII.	Determinar MPS I, II, III, IV y VI	Método de ESI-MS/MS, análisis en sangre, plasma y orina, con marcadores mono y disacáridos.		Análisis orina, aumento en MPS I, II, IV-A y VI. Análisis plasma, aumento MPS II-D, MPS IV-A y PMS VI. Análisis sangre, aumento en MPS VI.	Método sensible y simple para la determinación de algunas MPS.
Whitley <i>et al</i> (25), 2002.	Serie de casos y controles, VII.	Determinación de MPS mediante análisis GAG en orina.	Cuantificación de GAG en orina mediante el azul 1,9-dimetilmetileno.	236 muestras de 96 sujetos, MPS I-113, II-47, III-48, IV-17, VI-14 y VII-3. Los controles son 60 muestras de 24 individuos sanos.	Método discrimina las patologías por las elevaciones de GAG excretada en orina.	Método suministra tecnología para poder realizar cribado de MPS en recién nacidos.

Autor, referencia, año	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivos	Pruebas	Muestras	Resultados	Conclusiones
Chamoles <i>et al</i> (23), 2001.	Serie de casos, y controles VII.	Análisis de 8 enzimas para determinación de 12 enfermedades lisosomales.	Muestras de sangre en papel de filtro, actividad enzimática mediante fluorescencia y estudio de iduronato-sulfatasa.	57 pacientes y 46 portadores sanos, frente a 85 controles sanos (50 adultos y 35 recién nacidos).	Actividad de enzima en recién nacidos es más alta que en adulto en 6 enzimas. Actividad enzimática no varía con el almacenamiento.	Técnica sensible para determinación de algunas enfermedades lisosomales.
Chiaratti <i>et al</i> (26), 2001.	Serie de casos, prospectivo VII.	Evaluar la detección precoz de errores congénitos del metabolismo.	Pruebas rutinarias de orina de laboratorio de metabolopatías y concretamente «CTA Bromide» y azul de toluidina para la determinación de MPS.	101 niños con hipoglucemia, acidosis metabólica, ictericia, dificultad para ganar peso, diarrea, vómitos, hepato- y/o esplenomegalia, cataratas, apnea, convulsiones, hipo/hipertonía.	64 niños presentaron un resultado positivo, mayoría eran niños prematuros o con prueba la primera semana de vida, presentaban alteraciones metabólicas transitorias. Nueve niños necesitaron nuevo diagnóstico. Uno de ellos, diagnóstico de MPS I.	En un cribado son importantes tanto las pruebas bioquímicas como clínicas.
Chuang <i>et al</i> (27), 2001.	Serie de casos y controles, VII.	Presentar los protocolos de cribado para MPS.	Analizar GAG en orina mediante electroforesis bidimensional y azul de dimetilmetilén.	37 pacientes con distintas MPS (I-4, II-15, III-10, IV-5 y VI-3) y 69 muestras de individuos sanos.	Electroforesis bidimensional permite una buena separación del GAG urinario. Azul de dimetilmetilén da una estimación buena de la concentración de GAG en orina.	Los dos métodos son sensibles, específicos y fáciles para el diagnóstico y cribado de MPS.

B.2) Artículos sobre tratamiento y seguimiento

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Sifuentes <i>et al</i> (38), 2007.	Fase a largo plazo de ensayo clínico, aleatorizado, doble-ciego, con placebo-control, III.	Evaluar la eficacia del tratamiento con laronidasa en enfermos de MPS I.	Recombinante humano α -L-iduronidasa (Adurozyme®, laronidasa), semanalmente 0,58 mg/kg. Seguimiento durante 6 años.	10 pacientes con MPS I, que terminan fase I/II de un estudio, se valoraron sólo 5. Rango de edad entre 14-24 años.	Disminuye GAG urinario y disminuye tamaño hígado y el bazo. En las medidas clínicas aumenta el peso y la altura. Mejora movimiento hombro. Disminución de episodios de apnea. No existe fallo cardíaco, pero algunos empeoran la enfermedad valvular existente. Aumenta la actividad diaria. No existen efectos secundarios.	Laronidasa mejora o estabiliza los síntomas y manifestaciones de las MPS I durante la terapia a largo plazo.
Braunlin <i>et al</i> (40), 2006.	Serie de casos, VII.	Resultados de función cardíaca después de terapia enzimática sustitutoria en enfermos de MPS I.	Tratamiento con recombinante humano α -L-iduronidasa 0,58 mg/kg. Seguimiento 7 años.	5 pacientes con MPS I con rango de edad entre 2,3-15,3 años.	Mejora en hipertrofia ventricular, función miocárdica permanece normal. Válvulas mitral y aórtica permanecen engrosadas y algunos empeoran la regurgitación.	La terapia presenta algunos beneficios en la función miocárdica y no en válvulas cardíacas.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Cox-Birnkman <i>et al</i> (43), 2006.	Serie de casos con grupo control, VII.	Efecto de la terapia enzimática sustitutiva antes de un trasplante de médula en pacientes con MPS I.	Primero, terapia enzimática sustitutiva laronicidasa, 0,58 mg/kg/semana. Segundo, trasplante de células hematopoyéticas. Seguimiento medio de 8,5 meses grupo pacientes y 48 meses en grupo control.	Casos: 22 pacientes edad entre 2-39 meses. Controles históricos: 142, edad entre 3-96 meses.	Trasplante éxito en 13 niños en el primer injerto, cinco de ocho pacientes que reciben un segundo trasplante, tiene éxito y dos pacientes necesitan un tercer trasplante.	Tratamiento de reemplazo antes del trasplante es bien tolerado aunque no presenta beneficios a corto plazo.
Harmatz <i>et al</i> (48), 2006.	Fase III de ensayo clínico, aleatorizado, doble-ciego, multicéntrico con placebo-control, II.	Evaluar la eficacia y seguridad de terapia enzimática sustitutiva en pacientes con MPS VI.	Terapia enzimática sustitutiva con recombinante humano ASB (rhASB). Tratamiento semanal de 1 mg/kg durante 24 semanas.	39 pacientes con MPS VI, aleatorizados para recibir rhASB (n=19) o placebo (n=20).	Pacientes grupo rhASB aumentan de media 53 m más andados en los 6 minutos y suben 5,7 escalones/minuto más en test de 3 minutos que el grupo placebo. GAG urinario disminuye más en grupo rhASB. Los pacientes tratados con rhASB toleran bien la infusión y esta se muestra segura.	Resultados a las 48 semanas de seguimiento confirman la eficacia del tratamiento.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Muenzer <i>et al</i> (46), 2006.	Fase II/III de ensayo clínico, aleatorizado, doble-ciego, con placebo-control, II.	Eficacia de terapia de reemplazo de recombinante humano, en pacientes con MPS II.	Terapia con recombinante humano iduronate-2-sulfatasa (idursulfasa). Tratamiento con idursulfasa 0,5 mg/kg/semana. Valoración a las 53 semanas de tratamiento.	121 pacientes con MPS II, de ellos 96 pacientes cumplen los criterios e inclusión y fueron aleatorios en tres grupos de tratamiento (n=32), tratamiento+placebo (n=32) y placebo (n=32).	Mejores resultados eficacia en los dos grupos de tratamiento frente a placebo, después del año aumento de distancia recorrida a los 6 minutos y aumento de capacidad respiratoria. Disminución del tamaño hígado y del bazo en grupos de tratamiento. Idursulfase bien tolerado con algunas reacciones adversas. 46,9% de pacientes presentaron anticuerpos durante el estudio.	Eficacia y seguridad del tratamiento con idursulfase son buenas para las MPS II.
Ringdén <i>et al</i> (30), 2006.	Serie de casos retrospectivo, VII.	Resultados de 20 años de tratamiento con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (58-médula ósea, 10-células madre de sangre periférica y 3-sangre de cordón). 6 casos donante era familiar y de los 71 52 tenían HLA-identico.	71 pacientes de los cuales 6 presentaban Hurler, 2 Sanfilipo, 1 Maroteaux-Lamy y 2 hermanos aspartilglicosaminuria. Antes del tratamiento reciben: busulfan, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato.	Rechazo de trasplante en 4 pacientes con MPS, un Hurler que recibe un 2º trasplante y muere, y 2 Sanfilipo que ya no reciben el 2º trasplante.	Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se asocia con tasa alta de supervivencia si el donante es de características idénticas. Mejor trasplante precoz para aumentar los beneficios.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Grevat <i>et al</i> (44), 2005.	Serie de casos, VII.	Uso combinado de terapia enzimática sustitutoria y trasplante de células hematopoyéticas en enfermos de MPS I.	Terapia enzimática sustitutoria (laronidasa, 0,58 mg/kg/semana) y trasplante de células madre hematopoyéticas.	12 pacientes con MPS I, con rango de edad entre 8-18 meses antes del trasplante. Seguimiento del trasplante entre 1-7 meses.	Terapia enzimática sustitutoria durante una media de 12 semanas antes del trasplante, disminución de GAG urinario. En uno de los 12 pacientes hubo rechazo y recibió un segundo trasplante, después murió.	Terapia enzimática sustitutoria mas trasplante de células hematopoyéticas es factible y bien tolerada. Los datos no permiten confirmar la reducción de morbimortalidad relacionada con el trasplante.
Sardón <i>et al</i> (45), 2005.	Dos casos estudio prospectivo, IX.	Eficacia y seguridad de terapia enzimática sustitutoria de recombinante humana en pacientes con MPS I.	Terapia con α -L-iduronidasa. 100 U/kg/semanal.	2 pacientes de 4,8 años y 17 meses, tratamiento durante 52 y 28 semanas respectivamente.	Paciente mayor. Terapia con fines paliativos, segundo paciente (más joven). La terapia logró una estabilización clínica, sin factores regresivos.	Terapia eficaz y segura para tratamiento MPS I, aunque presenta limitaciones y se recomienda el trasplante de médula o células madre.
Schiff <i>et al</i> (53), 2005.	Un caso. IX.	Resultado clínico y seguimiento de trasplante de médula ósea y riñón en un niño con sialidosis tipo II.	Trasplante de médula ósea a los 9 meses. Comienza con hemodiálisis a los 6 años y necesita trasplante de riñón.	Niño diagnosticado a los 1,5 meses de sialidosis tipo II.	Trasplante exitoso de médula ósea con buena supervivencia. Resultado final poco favorable en calidad de vida, dependencia médica y rehabilitación social.	Trasplante exitoso de médula ósea con buena supervivencia. Resultado final poco favorable en calidad de vida, dependencia médica y rehabilitación social.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Malm <i>et al</i> (54), 2004.	Dos casos, IX.	Seguimiento de dos pacientes con aspartilglucosaminuria.	Trasplante alogénico de células madre de donante no emparentado. Seguimiento bioquímico, neuroradiológico, neuropsicológico e investigación clínica durante 5 años.	Dos hermanos con aspartilglucosaminuria.	Los injertos fueron uno completo y otro parcial. Aumento de paciencia, y empeora el caminar. Actividad aspartilglucosaminidasa en leucocitos normal después de un mes del trasplante. Disminución de la excreción de ácido siálico en la orina.	Es importante el seguimiento a largo plazo, existe mejora en marcadores bioquímicos, y de neuroimagen sugieren posibles beneficios.
Staba <i>et al</i> (31), 2004.	Serie de casos, VII.	Viabilidad del trasplante de sangre de cordón umbilical en MPS I de donantes no emparentados y preparación mediante mielodepresión.	Tratamiento con busulfán, ciclofosfamida e inmunoglobulina antitimocítica, ciclosporina y metilprednisona antes del trasplante con sangre de cordón umbilical.	20 niños consecutivos con enfermedad de MPS I. Presentan una edad media de 16 meses cuando se les realiza el trasplante.	Probabilidad del rechazo del 25% a los 11 días del trasplante. Dos pacientes presentan dermatopatía crónica. El porcentaje de supervivencia es del 85%.	El trasplante de células de cordón umbilical favorece la alteración de la historia natural de la enfermedad de MPS I, es importante en niños jóvenes que no tienen donante compatible.
Weisstein <i>et al</i> (32), 2004.	Serie de casos retrospectivo, VII.	Estudio retrospectivo de pacientes con MPS I después trasplante médula ósea.	Trasplante de médula ósea de HLA-idéntico. Evaluación de condiciones ortopédicas.	Historias clínicas de 7 niños con MPS I. Media de edad 8,1 años. Media de edad del trasplante 1,7 años. Seguimiento 7,6 años.	Displasia de cadera, genu-valgum, cifosis lumbar, dedos en gatillo, ninguna de estas manifestaciones mejora con el trasplante, la enfermedad sigue su curso normal. Mejora movilidad de hombro y codo en 5 pacientes.	El trasplante de médula ósea no varía la historia musculoesquelética de pacientes con MPS I.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Wraith <i>et al</i> (41), 2004.	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con placebo-control, II.	Resultados del tratamiento con enzima recombinante humana en pacientes con MPS I.	Laronidasa, 0,58 mg/kg/semana, durante 26 semanas.	45 pacientes, divididos en dos grupos: grupo de tratamiento con laronidasa 22 individuos y 23 en el grupo de placebo.	Mejora la función pulmonar, capacidad de andar, disminuye GAG urinario, mejora apnea/hipo-apnea y flexión de hombros en grupo de tratamiento frente al placebo. El tratamiento fue bien tolerado, aunque todos los pacientes presentan al menos un efecto adverso. La mayoría de pacientes desarrollan anticuerpos, pero sin efectos clínicos.	El tratamiento con laronidasa mejora la función respiratoria y la capacidad física en pacientes con MPS I.
Albert <i>et al</i> (55), 2003.	Un caso, IX.	Paciente con α -manosidosis que recibe el trasplante de células madre de sangre periférica deplecionada de células CD34+.	Antes del trasplante tratamiento con busulfan, ciclofosfamida, OKT3 y metilprednisolona. Trasplante de células madre de sangre periférica deplecionada de células CD34+.	Niño de 24 meses diagnosticado de α -manosidosis. Seguimiento durante 24 meses después del trasplante.		A los 4 años la expresión oral es la de un niño de 3, el de un coeficiente inteligencia de niño de 4,2 años. No sufre más otitis y mejora las anomalías esqueléticas.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Braunlin <i>et al</i> (33), 2003.	Serie de casos, VII.	Efectos cardíacos a largo plazo del trasplante de médula ósea en pacientes con MPS I.	Trasplante de médula ósea. Media de seguimiento de 9-15,2 años.	De 13 pacientes consecutivos solo 10 analizados, media de edad 7-37 meses.	No existen diferencias significativas en resultados antes y después del trasplante. No se producen muertes por oclusión coronaria ni existen deficiencias cardíacas congestivas.	El trasplante de médula ósea presenta efectos cardíacos beneficiosos después de 10 años.
Kakavanos <i>et al</i> (42), 2003.	Serie de casos con grupo control, VII.	Evaluar respuesta inmunohumoral de la terapia enzimática sustitutoria en MPS I.	Terapia con recombinante humano α -L-iduronidasa (125 U/kg/semana). Determinación del Epitope para la α -L-iduronidasa.	10 pacientes. Examen cada 6, 12, 26, 52 y 104 semanas. Comparación con grupo de individuos normales.	Antes del tratamiento valor de anticuerpos normales. Después, a las 6-12 semanas los niveles son altos, entre 26-52 semanas sólo 4 tienen valor elevado y a las 104 semanas sólo dos.	A los dos años de tratamiento mayoría presentan tolerancia a la terapia. Podría ser importante en pacientes con MPS I que necesitan tratamiento enzimático prolongado.
Souillet <i>et al</i> (34), 2003.	Serie de casos, retrospectivos, VII.	Efectos beneficiosos y limitaciones del trasplante de células hematopoyéticas en enfermos de MPS I, a largo plazo.	Trasplante de células madre hematopoyéticas de donantes emparentados y no emparentados.	30 trasplantes de células madre hematopoyéticas entre (1986-2001) en 27 niños, con una edad media de diagnóstico 11 y 25 meses en el trasplante. En 17 casos el donante no está emparentado y en 13 casos lo está.	4 de 27 pacientes mueren. El GAG urinario disminuye después del trasplante. No existen diferencias por el tipo de donante. El paciente muestra rasgos, obstrucción de vías aéreas superiores y aumenta la movilidad articular.	Los donantes no emparentados son factibles y presentan una mortalidad baja.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Grewal <i>et al</i> (35), 2002.	Serie de casos, VII.	Resultados de un segundo trasplante de células hematopoyéticas en pacientes con MPS I.	Trasplante de células hematopoyéticas. Se avalúa el desarrollo mental antes y después del tratamiento.	11 pacientes reciben un segundo trasplante. La edad media del segundo trasplante es de 25 meses. El tiempo medio después del primer trasplante es de 8 meses.	5 pacientes presentan supervivencia media de 25 meses. 3 pacientes tienen estabilización de la función neurológica. Mueren seis pacientes (3 antes de los 100 días y 3 después).	El Segundo trasplante de células hematopoyéticas en enfermos de MPS I, es tolerado y puede llevar a una función neurológica estable.
Miano <i>et al</i> (57), 2001.	Un caso, IX.	Evaluación a largo plazo de trasplante de células madre hematopoyéticas en paciente con fucosidosis.	Trasplante de células madre hematopoyéticas de donante no emparentado. Tratamiento previo con busulfan, thiohepa y ciclofosfamida.	Una niña diagnosticada de fucosidosis recibe el trasplante a los 11 meses.	El seguimiento enzimático muestra un progresivo aumento de niveles α -fucosidasa en linfocitos, plasma y líquido cefalorraquídeo.	El trasplante precoz de células hematopoyéticas en pacientes presintomáticos, puede ser una terapia válida mientras la terapia genética no esté disponible.
Herskhovitz <i>et al</i> (51), 1999.	Serie de casos, VII.	Resultados de evaluación y seguimiento del trasplante de médula ósea en pacientes con MPS VI.	Trasplante médula ósea, donantes 3 emparentados y uno no familiar con HLA-identico. Tratamiento con busulfan y ciclofosfamida y dos pacientes reciben ciclosporin. Seguimiento entre 1-9 años.	4 pacientes (2 hombres y 2 mujeres) edad entre 3-9,5 años.	Mejoran los rasgos faciales y las funciones cardíacas en dos pacientes. No hay cambios psicológicos. Mejora el sistema musculoesquelético (2 pacientes) y empeora la curvatura vertebral (3 pacientes). Disminuye el GAG urinario y aumentan los glóbulos blancos.	El trasplante de médula ósea aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Peters <i>et al</i> (36), 1998.	Serie de casos retrospectiva, VII.	Comparar los resultados del trasplante de médula ósea cuando donante presenta HLA-idéntico o HLA- no idéntico.	Trasplante de médula ósea. Seguimiento de 7,3 años de media en el grupo con HLA-idéntico y 4,6 años en el grupo HLA-no idéntico.	54 pacientes. Grupo con HLA-idéntico 28 (2 mujeres antes del trasplante) y grupo HLA-no idéntico 26 pacientes.	A los 100 días del trasplante la probabilidad de tener una toxicidad aguda de grado II-IV es para pacientes HLA-idéntico del 32% y HLA-no idéntico del 55%. La toxicidad crónica extensiva probabilidad en grupo HLA-idéntico es del 0% y en HLA-no idéntico del 24%. La probabilidad de supervivencia a los cinco años es del 64% para el total de pacientes (HLA-idéntico 75% y HLA-no idéntico 53%).	El trasplante de médula ósea de donante emparejado en MPS I puede lograr un resultado favorable de desarrollo mental a largo plazo y una supervivencia prolongada.
Robertson <i>et al</i> (47), 1998.	Serie de casos, VII.	Mejorar la conducta de pacientes con MPS III mediante derivación de fluido cerebroespinal.	Derivación de fluido cerebroespinal.	6 pacientes (5 tipo III-A y uno III-B) sufren derivación fluida entre los 6-19 años.	Aumenta la sociabilidad, el patrón del sueño, los intervalos de atención y además disminuyen los episodios de agitación y la necesidad de sedantes.	Evaluar la derivación de líquido cefalorraquídeo como tratamiento adyuvante en casos graves de MPS III.

Autor, referencia, año y país	Tipo de estudio y nivel de evidencia	Objetivo	Tratamiento/ seguimiento	Muestras	Resultados	Conclusiones
Wall <i>et al</i> (56), 1998.	Un caso, IX.	Resultados del trasplante de médula ósea en enfermos de α -manosidosis.	Trasplante de médula ósea en un niño con α -manosidosis severo de tipo I. Seguimiento de 19 meses.	Niño de 19 meses con otitis recurrente y neumonías.	Mejora significativa de los problemas óseos, la función intelectual no se modifica, mejora la habilidad del idioma y las actividades diarias y sociales.	El trasplante de médula ósea es una alternativa en la α -manosidosis, pues corrige problemas de huesos, de hígado, de pulmones y se produce una estabilización neurocognitiva.
Yamada <i>et al</i> (52), 1998.	Un caso, IX.	Resultados bioquímicos y clínicos de un trasplante de médula ósea en una paciente con MPS VII.	Trasplante de médula ósea.	Niña de 12 años de 141 de altura y 47 kg de peso. Coeficiente de inteligencia 50.	Los problemas en corazón no empeoran. Las infecciones del tracto respiratorio superior dejan de ser recurrentes, alivio del dolor en la cadera (anda distancias cortas sin ayuda). La función intelectual no cambia y mejora calidad de vida.	El trasplante de médula ósea necesita una evaluación a largo plazo en pacientes de MPS VII para ver la eficacia neurológica. Los resultados bioquímicos y clínicos son prometedores.
Peters <i>et al</i> (37), 1996.	Serie de casos retrospectivo, VII.	Resultados del trasplante de médula ósea de donante no emparentado en enfermos de MPS I.	Trasplante de médula ósea de donante no emparentado. Recibe quimioterapia.	40 pacientes consecutivos de 14 centros. La media de edad es de 1,7 años, 11 pacientes reciben un segundo trasplante y realizan el test inteligencia (IDM) antes y después del trasplante.	8 niños (EM* 1,5 años) IDM>70 antes del trasplante. Después de éste no presentan deterioro. Porcentaje de niños (EM 2,5 años) con IDM<70. Después del trasplante dos presentan deterioro y tres no lo modifican.	Los niños con MPS I e IDM>70 que sobreviven al trasplante de médula mejoran la función cognitiva y la mantienen a largo plazo.

*EM: edad media

Anexo C. Clasificación del grado de evidencia científica

Modificado de Jovell*.

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Meta-análisis de ensayos controlados y aleatorizados	No heterogeneidad, calidad de los estudios
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande	Evaluación del poder estadístico, multicéntrico, calidad del estudio
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña	Evaluación del poder estadístico, calidad del estudio
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles coincidentes en el tiempo, multicéntrico, calidad del estudio
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado	Controles históricos, calidad del estudio
VI	Estudios de cohortes	Multicéntrico, apareamiento, calidad del estudio
VII	Estudios de casos y controles	Multicéntrico, calidad del estudio
VIII	Series clínicas sin grupo control Estudios descriptivos Juicio de expertos	Multicéntrico
IX	Anécdotas o casos únicos	

*Tomado de: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo. *Guía para la Elaboración de Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. Madrid: AETS – Instituto de Salud Carlos III, Junio de 1999 (19).

Anexo D. Artículos incluidos en la revisión

Albert MH, Schuster F, Peters C, Schulze S, Pontz BF, Muntau AC, et al. T-cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation for alpha-mannosidosis. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(4):443-6.

Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. *Am J Cardiol.* 2006;98(3):416-8.

Braunlin EA, Stauffer NR, Peters CH, Bass JL, Berry JM, Hopwood JJ, et al. Usefulness of bone marrow transplantation in the Hurler syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;92(7):882-6.

Cox-Brinkman J, Boelens JJ, Wraith JE, O'Meara A, Veys P, Wijburg FA, et al. Haematopoietic cell transplantation (HCT) in combination with enzyme replacement therapy (ERT) in patients with Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(1):17-21.

Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem.* 2001;47(12):2098-102.

Chiaratti de Oliveira A, dos Santos AM, Martins AM, D'Almeida V. Screening for inborn errors of metabolism among newborns with metabolic disturbance and/or neurological manifestations without determined cause. *Sao Paulo Med J.* 2001;119(5):160-4.

Chuang CK, Lin SP, Chung SF. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylene blue method and two dimensional electrophoresis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2001;64(1):15-22.

Dean CJ, Bockmann MR, Hopwood JJ, Brooks DA, Meikle PJ. Detection of mucopolysaccharidosis type II by measurement of iduronate-2-sulfatase in dried blood spots and plasma samples. *Clin Chem.* 2006;52(4):643-649.

Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, Burton BK, Gharib M, Haase C, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med.* 2005;7(2):143-6.

Grewal SS, Krivit W, Defor TE, Shapiro EG, Orchard PJ, Abel SL, et al. Outcome of second hematopoietic cell transplantation in Hurler syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(6):491-6.

Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human aryl-sulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr.* 2006;148(4):533-539.

Herskhovitz E, Young E, Rainer J, Hall CM, Lidchi V, Chong K, et al. Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome (MPS VI): long-term follow-up. *J Inher Metab Dis.* 1999;22(1):50-62.

Kakavanos R, Turner C, Hopwood J, Kakkis E, Brooks D. Immune tolerance after long-term enzyme-replacement therapy among patients who have mucopolysaccharidosis I. *Lancet.* 2003;361:1608-13.

Mahalingam K, Janani S, Priya S, Elango EM, Sundari RM. Diagnosis of mucopolysaccharidoses: how to avoid false positives and false negatives. *Indian J Pediatr.* 2004 Jan;71(1):29-32.

Malm G, Mansson JE, Winiarski J, Mosskin M, Ringden O. Five-year follow-up of two siblings with aspartylglucosaminuria undergoing allogeneic stem-cell transplantation from unrelated donors. *Transplantation.* 2004;78(3):415-9.

Meikle PJ, Grasby DJ, Dean CJ, Lang DL, Bockmann M, Whittle AM, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Mol Genet Metab.* 2006;88(4):307-14.

Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, Rozaklis T, Ramsay SL, Whitfield PD, et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders: clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics.* 2004;114(4):909-16.

Miano M, Lanino E, Gatti R, Morreale G, Fondelli P, Celle ME, et al. Four year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(7):747-51.

Muenzer J, Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Harmatz P, Eng CM, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idur-sulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med.* 2006;8(8):465-73.

Peters C, Shapiro EG, Anderson J, Henslee-Downey PJ, Klemperer MR, Cowan MJ, et al. Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplan-

tation in fifty-four children. The Storage Disease Collaborative Study Group. *Blood*. 1998 Apr 1;91(7):2601-8.

Peters C, Balthazor M, Shapiro EG, King RJ, Kollman C, Hegland JD, et al. Outcome of unrelated donor bone marrow transplantation in 40 children with Hurler syndrome. *Blood*. 1996;87(11):4894-902.

Ramsay SL, Meikle PJ, Hopwood JJ. Determination of monosaccharides and disaccharides in mucopolysaccharidoses patients by electrospray ionisation mass spectrometry. *Mol Genet Metab*. 2003;78(3):193-204.

Ringden O, Remberger M, Svahn BM, Barkholt L, Mattsson J, Aschan J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited disorders: experience in a single center. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):718-25.

Robertson SP, Klug GL, Rogers JG. Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). *Eur J Pediatr*. 1998;157(8):653-5.

Sardon O, Garcia Pardos C, Mintegui J, Perez Ruiz E, Coll MJ, Chabas A, et al. Evolución de dos pacientes con síndrome de Hurler en tratamiento con enzima recombinante humana alpha-L-iduronidasa. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63(1):61-7.

Schiff M, Maire I, Bertrand Y, Cochat P, Guffon N. Long-term follow-up of metachronous marrow-kidney transplantation in severe type II sialidosis: what does success mean? *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2563-5.

Sifuentes M, Doroshov R, Hoft R, Mason G, Walot I, Diamant M, et al. A follow-up study of MPS I patients treated with laronidase enzyme replacement therapy for 6 years. *Mol Genet Metab*. 2007;90(2):171-80.

Souillet G, Guffon N, Maire I, Pujol M, Taylor P, Sevin F, et al. Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome trasplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(12):1105-17.

Staba SL, Escolar ML, Poe M, Kim Y, Martin PL, Szabolcs P, et al. Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1960-9.

Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, Orii KO, Nishioka T, Gutierrez MA, et al. Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res*. 2004;55(4):592-7.

Wall DA, Grange DK, Goulding P, Daines M, Luisiri A, Kotagal S. Bone marrow transplantation for the treatment of alpha-mannosidosis. *J Pediatr*. 1998;133(2):282-5.

Weisstein JS, Delgado E, Steinbach LS, Hart K, Packman S. Musculoskeletal manifestations of Hurler syndrome: long-term follow-up after bone marrow transplantation. *J Pediatr Orthop*. 2004;24(1):97-101.

Whitley CB, Spielmann RC, Herro G, Teragawa SS. Urinary glycosaminoglycan excretion quantified by an automated semimicro method in specimens conveniently transported from around the globe. *Mol Genet Metab*. 2002;75(1):56-64.

Wraith JE, Clarke LA, Beck M, Kolodny EH, Pastores GM, Muenzer J, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr*. 2004;144(5):581-8.

Yamada Y, Kato K, Sukegawa K, Tomatsu S, Fukuda S, Emura S, et al. Treatment of MPS VII (Sly disease) by allogeneic BMT in a female with homozygous A619V mutation. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(6):629-34.

Anexo E. Artículos excluidos

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Barone R, Nigro F, Triulzi F, Musumeci S, Fiumara A, Pavone L. Clinical and neuroradiological follow-up in mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). <i>Neuropediatrics</i> . 1999;30(5):270-4.	Descriptivo de signos y síntomas de la enfermedad.
Bassyouni HT, Afifi HH, el-Awadi MK, Meguid NA. Mucopolysaccharidosis type I: clinical and biochemical study. <i>East Mediterr Health J</i> . 2000;6(2-3):359-66.	Descriptivo.
Bjoraker KJ, Delaney K, Peters C, Krivit W, Shapiro EG. Long-term outcomes of adaptive functions for children with mucopolysaccharidosis I (Hurler syndrome) treated with hematopoietic stem cell transplantation. <i>J Dev Behav Pediatr</i> . 2006;27(4):290-6.	No proporciona resultados clínicos de la enfermedad.
Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Glycogen storage disease type II: Enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. <i>Clin Chim Acta</i> . 2004;347(12):97-102.	No incluye MPS ni oligosacaridosis.
Elango EM, Priya S, Mayasundari R. Discontinuous electrophoresis of glycosaminoglycans: a screening method for mucopolysaccharidoses. <i>Indian J Pediatr</i> 1998;65(4):597-601.	Solo describe el método.
Fraser J, Gason AA, Wraith JE, Delatycki MB. Sleep disturbance in Sanfilippo syndrome: a parental questionnaire study. <i>Arch Dis Child</i> . 2005;90(12):1239-42.	Síntomas, no proporciona diagnóstico ni tratamiento.
Gelb MH, Turecek F, Scott CR, Chamoles NA. Direct multiplex assay of enzymes in dried blood spots by tandem mass spectrometry for the newborn screening of lysosomal storage disorders. <i>J Inher Metab Dis</i> . 2006;29(2-3):397-404.	Narrativo.
Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. <i>Pediatrics</i> . 2005;115(6):e681-9.	Pacientes y resultados incluidos en un estudio posterior del autor.
Harmatz P, Whitley CB, Waber L, Pais R, Steiner R, Plecko B, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). <i>J Pediatr</i> . 2004;144(5):574-80.	Pacientes y resultados incluidos en un estudio posterior del mismo autor.

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Iwata S, Sukegawa K, Sasaki T, Kokuryu M, Yamasita S, Noma A, et al. Mass screening test for mucopolysaccharidoses using the 1,9-dimethyl-methylene blue method: Positive interference from paper diapers. Clin Chim Acta. 1997;264(2):245-250.	Comunicación a Congreso.
Jacobson P, Park JJ, DeFor TE, Thrall M, Abel S, Krivit W, et al. Oral busulfan pharmacokinetics and engraftment in children with Hurler syndrome and other inherited metabolic storage diseases undergoing hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2001;27(8):855-61.	Estudio farmacocinético.
Kakkis ED, Muenzer J, Tiller GE, Waber L, Belmont J, Passage M, et al. Enzyme-replacement therapy in mucopolysaccharidosis I. N Engl J Med. 2001;344(3):182-188.	Pacientes y resultados incluidos en un estudio posterior de Sifuentes et al del año 2007.
Li Y, Scott Ronald C, Chamoles N, Ghavami A, Pinto mario B, Turecek F, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. Clin Chem. 2004;50(10):1785-1796.	No incluyen MPS, ni oligosacaridosis.
Meikle PJ, Hopwood JJ. Lysosomal storage disorders: Emerging therapeutic options require early diagnosis. Eur J Pediatr. 2003;162 Supplement 1:S34-S37.	Narrativo.
Ovali F, Samanci N, Guray A, Akdogan Z, Akdeniz C, Dagoglu T, et al. Congenital sialidosis. Turk J Pediatr. 1998;40(3):447-51.	Descriptivo de signos y síntomas de la enfermedad.
Perkins KJ, Muller V, Weber B, Hopwood JJ. Prediction of Sanfilippo phenotype severity from immunoquantification of heparan-N-sulfamidase in cultured fibroblasts from mucopolysaccharidosis type IIIA patients. Mol Genet Metab. 2001;73(4):306-12.	Predice severidad, no diagnóstica.
Pinto LLC, Schwartz IVD, Puga ACS, Vieira TA, Munoz MVR, Giugliani R, et al. Prospective study of 11 Brazilian patients with mucopolysaccharidosis II original (non-english) title avaliacao prospectiva de 11 pacientes brasileiros com mucopolissacaridose ii. J Pediatr. 2006;82(4):273-278.	Historia de la enfermedad.
Pollitt RJ. International perspectives on newborn screening. J Inherit Metab Dis. 2006;29(2 3):390-396.	Narrativo.
Ransford AO, Crockard HA, Stevens JM, Modagheh S. Occipito-atlanto-axial fusion in Morquio-Brailsford syndrome. A ten-year experience. J Bone Joint Surg Br. 1996;78(2):307-13.	Síntomas de la enfermedad.

CITA	CAUSA DE EXCLUSIÓN
Sauer M, Grewal S, Peters C. Hematopoietic stem cell transplantation for mucopolysaccharidoses and leukodystrophies. <i>Klin Padiatr.</i> 2004;216(3):163-8.	Narrativo.
Simon E, Fingerhut R, Baumkotter J, Konstantopoulou V, Ratschmann R, Wendel U. Maple syrup urine disease: Favourable effect of early diagnosis by newborn screening on the neonatal course of the disease. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2006;29(4):532-537.	No incluye MPS ni oligosacaridosis.
Takahashi Y, Sukegawa K, Aoki M, Ito A, Suzuki K, Sakaguchi H, et al. Evaluation of accumulated mucopolysaccharides in the brain of patients with mucopolysaccharidoses by (1)H-magnetic resonance spectroscopy before and after bone marrow transplantation. <i>Pediatr Res.</i> 2001;49(3):349-55.	No cribado.
Wamelink MMC, Smith DEC, Jakobs C, Verhoeven NM. Analysis of polyols in urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: A useful tool for recognition of inborn errors affecting polyol metabolism. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2005;28(6):951-963.	No analiza MPS ni oligosacaridosis.
Wang D, Eadala B, Sadilek M, Chamoles NA, Turecek F, Scott CR, et al. Tandem Mass Spectrometric Analysis of Dried Blood Spots for Screening of Mucopolysaccharidosis I in Newborns. <i>Clin Chem.</i> 2005;51(5):898-900.	Narrativo.
Wang D, Wood T, Sadilek M, Scott CR, Turecek F, Gelb MH. Tandem mass spectrometry for the direct assay of enzymes in dried blood spots: application to newborn screening for mucopolysaccharidosis II (Hunter disease). <i>Clin Chem.</i> 2007;53(1):137-40.	Narrativo.
Zammarchi E, Donati MA, Morrone A, Donzelli GP, Zhou XY, d'Azzo A. Early-infantile galactosialidosis: clinical, biochemical, and molecular observations in a new patient. <i>Am J Med Genet.</i> 1996;64(3):453-8.	Descriptivo de signos y síntomas de la enfermedad.

Anexo F. Aspectos legales

- La Ley orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal (BOE núm. 298, de 14 de diciembre de 1999) (80).
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002) (81).
- Ley 3/2001 de 28 de mayo reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes (DOGA núm. 111, de 28 de mayo de 2001) (82).
- La Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos de la Unesco Aprobada (por unanimidad y por aclamación) por la 32ª sesión de la Conferencia General de la UNESCO, el 16 de octubre de 2003 (83).
- Recomendaciones de la Unión Europea sobre las repercusiones éticas, jurídicas y sociales de los tests genéticos. Comisión Europea. Dirección General de Investigación. Unidad de Comunicación (84).
- Ley de ordenación sanitaria de Galicia (Losga) en su artículo 133.2: «Los menores, los mayores dependientes, (...), los pacientes diagnosticados de enfermedades raras o de baja incidencia poblacional (...) en tanto que colectivos que deben ser objeto de especial atención por las administraciones sanitarias competentes, tienen derecho a actuaciones y programas sanitarios específicos y preferentes, que se ejecutarán a través de los centros, servicios y establecimientos de la red gallega de atención sanitaria y de utilización pública» (85).

ELABORACIÓN DE
INFORMES TÉCNICOS Y
OTRAS PUBLICACIONES

Proyectos 2006

Fundación Progreso y Salud. Andalucía
(AETSA N° 06/01-36)
ANDALUCÍA

1. Red estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes
2. Revisión, actualización y edición de una versión electrónica de la Guía de Adquisición de Nuevas Tecnologías en hospitales
3. Estudio de la implantación de GINF en el sistema sanitario y redacción de una nueva versión mediante método de consenso
4. Actualización y edición de la Guía de incorporación de nuevas pruebas genéticas
5. Informes de síntesis de tecnologías emergentes
6. Dianas terapéuticas en cáncer (detección de marcadores expresados, como HER2 en cáncer de mama)
7. Uso y utilidad de la cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento (DHPLC) en el cribado genético poblacional masivo
8. Estudio de la mutación del Gen APC en el análisis genético del cáncer de colon
9. Estudio de la mutación del Gen RET en el análisis genético del cáncer de tiroides
10. Vigilancia, quimioprofilaxis y cirugía (mastectomía y ooforectomía) en mujeres portadoras de mutaciones en genes BRCA
11. Efectos de los factores de crecimiento tisular (IGF, etc.) tras la resección mayor de hígado
12. RM Perfusión en patología cerebral
13. RM en cáncer de mama
14. Coronariografía digital mediante TAC multicorte
15. Utilidad de tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración de la respuesta a la terapia neoadyuvante en el cáncer de mama, esófago y pulmón

16. Utilidad de tomografía por emisión de positrones (PET) en la valoración de la respuesta del linfoma a la quimioterapia y la inmunoterapia
17. Radiología vascular intervencionista en patología neurológica
18. Tratamiento endovascular del Aneurisma de Aorta Torácica
19. Cirugía endoanal
20. Uso de la telemedicina en el seguimiento de situaciones crónicas (diabetes)
21. Uso de la telemedicina en el seguimiento de situaciones crónicas (dermatología)
22. Análogos de la insulina
23. Nuevos antidiabéticos orales (metformina frente a glitazonas frente a combinación metformina + glitazonas, sulfonilureas frente a metiglinidas)
24. Eficacia de la acupuntura en el dolor crónico y cuidados paliativos
25. Efectividad de la acupuntura en la lumbalgia y en el dolor agudo
26. Efectividad de la acupuntura en la cefalea / migraña y en otras patologías
27. Eficacia clínica de las intervenciones con ozonoterapia en la hernia discal y otras patologías: asma, caries dental, condromalacia rotuliana, enfermedad de Meniere y enfermedades osteoarticulares
28. HATD para el uso de los anticoagulantes orales para la prevención del Accidente Cerebro Vascular
29. Intervenciones relacionadas con los síntomas y problemas de salud en el climaterio (menopausia y perimenopausia)
30. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias (método Rand)
31. Reparación de válvula mitral Vs. Sustitución protésica
32. Modelos organizativos en la asistencia a pacientes con Diabetes Mellitus 1 o 2
33. Modelos organizativos en la asistencia a oncología
34. Modelos organizativos en la asistencia en cuidados paliativos
35. Leucorreducción universal de productos sanguíneos
36. Efectividad de la eritropoyetina en la autodonación de sangre para cirugía sangrante

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud
(IACS N° 06/01-03)
ARAGÓN

1. Coordinación del programa de elaboración de GPC
2. Elaboración de una GPC de cáncer de próstata
3. Cómo utilizan las tecnologías los proveedores sanitarios

Fundación Canaria de Investigación y Salud “ FUNCIS
(FCIS N° 06/01-16)
CANARIAS

1. Desarrollo de la metodología para incorporar los métodos cualitativos de investigación a la evaluación de tecnologías sanitarias
2. Revisión de estrategias asistenciales en el tratamiento de enfermedades mentales en los menores (trastorno de conducta, trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad)
3. Evaluación cualitativa de los modelos organizativos en cuidados paliativos. Análisis de la situación en España
4. Efectividad y coste-efectividad de diferentes modalidades organizativas para la prestación de cuidados paliativos: unidades integradas Vs. Unidades hospitalarias
5. Efectividad y coste- efectividad de la cirugía de cataratas en ambos ojos
6. Efectividad y coste- efectividad de la tarctrectomía en diferentes grupos poblacionales
7. Efectividad y coste- efectividad de las actividades preventivas en salud buco-dental en menor de 5 años de edad
8. Efectividad y coste- efectividad de la aplicación de las tics en neurología (teleneurología)
9. Análisis y coste-efectividad de la mamografía para el cribado del cáncer de mama en la población general para diferentes grupos de edad (40-49, 50-64, 65-70)

10. Análisis y coste-efectividad del cribado del cáncer de próstata con la prueba de diagnóstico antígeno específico de próstata (PSA)
11. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad del cribado de retinopatía diabética con cámara no midriática con una imagen de 45° frente 30°, interpretada por oftalmólogos frente médicos de familia
12. Efectividad de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica en el ámbito de la A.P.
13. Revisión sistemática de la efectividad de sistemas alternativos al Holter para almacenar señales electrocardiográficas para el estudio de las arritmias cardiacas
14. Estudios biomecánicos de la columna vertebral (estudios isocinéticos)
15. Evaluación de la adecuación de las diferentes modalidades de rehabilitación en la cervicalgia, lumbalgia y síndrome de la vaina de los músculos rotadores del hombro
16. Análisis coste-utilidad y de la calidad de vida relacionada con la salud en cirugía ortopédica de cadera y rodilla

1. Descripción de las características de los cribados de cáncer ofrecidos por el sistema de salud a la población española, revisión de la evidencia científica que los respalda y actualización de la misma
2. Desarrollo de indicadores y estándares, basados en guías de práctica clínica para la mejora del proceso y los resultados en la asistencia oncológica
3. Descripción del estado de situación de cribado prenatal de las cromosopatías fetales más frecuentes (principalmente Síndrome de Down) en España y propuestas de mejora en la práctica clínica habitual
4. Desarrollo de la metodología e implementación piloto de registros de implantes protéticos articulares en el SNS
5. Programa de elaboración de Guías de práctica clínica basadas en la evidencia para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el SNS
6. Elaboración de un sistema de priorización de pacientes en lista de espera para técnicas de reproducción humana asistida
7. Monitorización de la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) y PET-TAC mediante los registros evaluativos de la CCAA de Madrid y Cataluña
8. Efectividad a los 5 años de la prostatectomía radical, la braquiterapia y la radioterapia conformacional externa 3D en el cáncer de próstata órgano-confinado de bajo riesgo
9. Evaluación modelos de provisión en atención primaria
10. Incontinencia asociada al embarazo y parto
11. Telerehabilitación en discapacidad neurológica
12. Calidad en rehabilitación integral de discapacidad neurológica
13. Impacto económico y organizativo nuevas espec. Enfermería
14. Comparativa de instrumentos evaluación competencia
15. GPC sobre tratamiento y prevención secundaria del accidente cerebrovascular

Fundación Pública Escola Galega de Administración Sanitaria
AVALIA-t N° 06/(01-08)
GALICIA

1. Red Estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías nuevas y emergentes
2. Eficacia diagnóstica y consecuencias clínicas de la cápsula endoscópica en el diagnóstico de sangrado gastrointestinal de origen oscuro
3. Efectividad y seguridad del balón intragástrico en pacientes obesos y con sobrepeso
4. Eficacia y seguridad del 123I-ioflupano en el diagnóstico de síndromes parkinsonianos
5. Seguimiento a medio plazo de los casos ya incluidos en el Uso Tutelado
6. Programa de elaboración de Guías de Práctica Clínica (GPC) basadas en la evidencia, para la ayuda a la toma de decisiones clínicas en el SNS. GPC sobre el manejo de la depresión
7. Efectividad clínica del cribado neonatal de los errores congénitos del metabolismo mediante Espectrometría de Masas en Tándem. Revisión Sistemática
8. Detección precoz de mucopolisacáridos y oligosacaridosis en el período neonatal mediante cribado poblacional: Revisión sistemática

Agencia Laín Entralgo. Madrid
(UETS N° 06/01-10)
MADRID

1. Elaboración y validación instrumentos metodológicos para la evaluación de productos de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
2. Estándares de uso adecuado de tecnologías sanitarias.
3. Evaluación económica de los stent recubiertos de fármacos en el tratamiento de la cardiopatía isquémica.
4. Evaluación del rediseño del proceso diagnóstico en cáncer colorrectal.

5. Evaluación de la cirugía mínimamente invasiva guiada por imagen: eficacia, seguridad e impacto económico de la Resonancia Magnética Abierta
6. Análisis coste-efectividad del cribado de cáncer colorrectal en población general
7. RS Y evaluación económica de la cirugía endoscópica endoanal.
8. 08.- Registros evaluativos PET-TAC de Madrid y Cataluña
9. Robótica en el tratamiento tumores: Eficacia, seguridad e impacto económico de equipos de ultrasonidos localizados de alta intensidad (HIFU-EXABLATE)
10. GPC para el manejo de pacientes con trastornos de ansiedad.

Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitaria
 (OSTEBA N° 06/01-08)
 PAÍS VASCO

1. Red estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías nuevas y emergentes
2. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la lectura crítica y la síntesis de la evidencia
3. Desarrollo de protocolos de búsqueda bibliográfica de la literatura adaptándolos a los diferentes productos de evaluación
4. 04.- Mejora del proceso de atención en cuidados paliativos a pacientes no oncológicos
5. Establecimientos de estándares, registro y análisis de casos de tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal mediante granulocitoaféresis
6. Guía de práctica clínica de diabetes
7. Análisis de la introducción de la telemedicina en la gestión y coordinación entre primaria y especializada. Evaluación de resultados y costes de experiencias preexistentes (teleoftalmología)
8. Programa de elaboración guías de práctica clínica, para la ayuda de toma de decisiones (manejo paciente cuidados paliativos)



P.V.P.: 6 euros



www.msc.es

