



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Validez de la prueba de actividad enzimática
de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico
de enfermedad de Gaucher**

Octubre de 2014

Reporte N° 82

Tabla de contenido

Grupo desarrollador	4
Agradecimientos	4
Revisión por pares	5
Fuentes de financiación	5
Conflictos de interés	5
Declaración de independencia editorial	5
Derechos de autor	5
Citación	6
Correspondencia	6
Lista de abreviaturas y siglas	7
Resumen ejecutivo	8
Introducción	9
1. Condición de salud y tecnología de interés	11
1.1. Condición de salud de interés.....	11
1.2. Tecnología en salud de interés	12
2. Pregunta de evaluación	15
2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación	15
2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación.....	15
3. Metodología	17
3.1. Criterios de elegibilidad.....	17
3.1.1. Criterios de inclusión	17
3.1.2. Criterios de exclusión	18
3.2. Búsqueda de evidencia	18
3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas.....	18
3.2.2. Otros métodos de búsqueda.....	18
3.3. Gestión documental.....	19
3.4. Tamización de referencias y selección de estudios.....	19
3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia	19

3.6.	Extracción de datos	19
3.7.	Síntesis de la evidencia	20
4.	Resultados	20
4.1.	Búsqueda de evidencia	21
4.2.	Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3.	Calidad de la evidencia	21
4.4.	Descripción de los estudios.....	21
4.5.	Síntesis de la evidencia	21
5.	Discusión	23
6.	Conclusiones	24
	Referencias bibliográficas	25
	Anexos	29
	Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	29
	Anexo 2. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.	34
	Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	35
	Anexo 4. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión.	36
	Anexo 5. Calidad de los estudios incluidos en la evaluación (QUADAS-2).	43
	Anexo 6. Características de los estudios incluidos en la evaluación.	44

Grupo desarrollador

Lina María Vera Cala. Médica y Cirujana, MSc en Epidemiología, PhD (c) en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Alexandra Cortés Aguilar. Economista, MSc en Ciencias Económicas, MSc en Economía, PhD en Economía. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Sergio Eduardo Serrano Gómez. Médico y Cirujano, MSc (c) en Epidemiología. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Ismael Estrada Cañas. Economista. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Aurora Inés Gáfarro Rojas. Licenciada en Matemáticas y Computación, Especialista en Educación Matemática, MSc en Estadística e Investigación Operativa, PhD en Estadística, Matemática e Informática. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Paul Anthony Camacho López. Médico Cirujano, Especialista de Gerencia de Servicios de Salud, MSc en Epidemiología, MSc en Efectividad Clínica. Universidad Industrial de Santander - UIS.

Agradecimientos

A los representantes de las asociaciones médicas y de pacientes involucradas, por su constante apoyo y valiosos comentarios a lo largo de todo el proceso de evaluación:

Dr. Jesús Alfredo Uribe. Centro de Investigaciones en Bioquímica - CIBI (Universidad de los Andes).

Dra. Raisa Mónica España. Centro de Investigaciones en Bioquímica - CIBI (Universidad de los Andes).

Dr. Luis Alejandro Barrera. Instituto de Errores Innatos del Metabolismo - IEIM (Pontificia Universidad Javeriana).

Dra. Adriana Linares. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología - ACHO. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica - ACHOP.

Dra. Heidi Mateus. Asociación Colombiana de Genética Humana - ACGH.

Dra. Luz Victoria Salazar. Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal - ACOPEL.

Dra. Stella Páez de Bolívar. Colegio Nacional de Bacteriología - CNB.

Revisión por pares

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

Fuentes de financiación

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

Conflictos de interés

Este reporte fue elaborado y revisado con la participación de todos los autores citados, quienes declaran bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existió ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que hubiese afectado el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

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

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Vera L, Cortés A, Serrano S, Estrada I, Gáfaró A, Camacho P. Validez de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

Correspondencia

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

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Lista de abreviaturas y siglas

ACE	Análisis de costo-efectividad
ACU	Análisis de costo-utilidad
AMC	Análisis de minimización de costos
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
CUPS	Compilación de la Clasificación Única de Procedimientos en Salud
DANE	Departamento Administrativo Nacional de Estadística
EE	Evaluación económica
EG	Enfermedad de Gaucher
EPS	Entidad promotora de salud
GPC	Guía de práctica clínica
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IPC	Índice de Precios al Consumidor
POS	Plan Obligatorio de Salud
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
TRE	Terapia de reemplazo enzimático

Resumen ejecutivo

Introducción: la enfermedad de Gaucher es ocasionada por deficiencia o ausencia de enzima Glucocerebrosidasa. Esta deficiencia favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos, causando daño celular y disfunción orgánica. Existen tres tipos, según la ausencia (I) o presencia (II y III) de afección neurológica. En Colombia actualmente hay 139 enfermos con diagnóstico de enfermedad de Gaucher (Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedad Lisosomal –ACOPEL, Informe verbal 2014). La sospecha clínica se confirma midiendo actividad enzimática de Glucocerebrosidasa en leucocitos o sangre seca. En individuos con EG, la actividad enzimática está entre 0%-15% de su actividad normal. El tratamiento con terapia de reemplazo enzimático suele ser eficaz. No hay tratamiento para daño cerebral. Esta evaluación hace parte del esfuerzo del Ministerio de Salud y Protección Social de actualizar las tecnologías disponibles para el diagnóstico de enfermedades huérfanas como parte del proceso de actualización del plan obligatorio de salud.

Objetivo: evaluar la validez diagnóstica de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca y en leucocitos, en pacientes sospechosos de la enfermedad de Gaucher.

Metodología: búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura (MEDLINE, EMBASE, LILACS, CDSR y DARE), según estándares de la Colaboración Cochrane. Usando criterios QUADAS-2, dos revisores independientes evaluaron la calidad de la literatura. La información básica de los artículos seleccionados e incluidos se extrajo usando un formato estándar diseñado en Excel®.

Resultados: se realizaron 5 búsquedas encontrándose 75 referencias, una vez se removieron los duplicados quedaron 47 referencias. Se excluyeron 46 artículos obtenidos de la búsqueda. Los resultados están basados en el estudio de validez diagnóstica de Stroppiano y cols., que tuvo una calidad de 16/18. Este estudio reportó una sensibilidad del 88,2% (IC 95% 72.9–100%), especificidad del 88,5% (IC 95% 85.5–91.5%), valor predictivo positivo 23.4% y valor predictivo negativo de 99.5% para un punto de corte ajustado de 4.4, para la actividad enzimática de glucocerebrosidasa en sangre seca comparada con la prueba en leucocitos.

Conclusiones: La evidencia sobre la medición enzimática de glucocerebrosidasa en sangre seca es escasa, sin embargo el único artículo encontrado es de alta calidad, de acuerdo con la escala QUADAS-2. Esta evidencia nos permitió establecer que la prueba tiene muy buen desempeño como método diagnóstico inicial, pero no es concluyente debido a la alta proporción de falsos positivos. Esta prueba es de utilidad por su facilidad en la toma y transporte, pero sus resultados deben confirmarse con la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos.

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es un trastorno metabólico de depósito lisosomal ocasionado por la deficiencia o ausencia de la enzima β -Glucosidasa Ácida (o Glucocerebrosidasa) (1). Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos que eventualmente conducen a hipertrofia del sistema lisosomal celular que infiltran el tejido esquelético, la médula ósea, el bazo, el hígado, los pulmones y el cerebro (2,3). La EG tiene una prevalencia mundial de 1/40000 a 1/60000 nacidos vivos (4). En Colombia actualmente hay 139 enfermos diagnosticados con EG (ACOPEL, 2014). Sus manifestaciones clínicas en los tejidos viscerales y en el endotelio vascular dependen de la densidad de los macrófagos en los órganos afectados, de modo que la expresión clínica es variable (5). El diagnóstico de la EG se sospecha con base en los datos clínicos, pero requiere confirmación mediante pruebas de laboratorio que midan la actividad de la enzima Glucocerebrosidasa (6). El tratamiento se hace con terapia de reemplazo enzimático (3).

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

Como resultado de este proceso, se seleccionaron un conjunto de tecnologías con el fin de realizar la evaluación de su validez diagnóstica, costo-efectividad e impacto presupuestal, entre las cuales se encuentra la medición de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher. En particular, esta evaluación contribuye con el cumplimiento de lo estipulado en la Ley 1392 de 2010, la cual reconoce el problema que representan las enfermedades huérfanas para el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) dado su elevado costo de atención.

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la validez diagnóstica de la medición de la prueba de actividad enzimática de la Glucocerebrosidasa tanto en sangre seca sobre papel de filtro como en leucocitos, en los casos sospechosos de enfermedad de Gaucher.

Los resultados de esta evaluación serán empleados como uno de los criterios para informar la toma de decisiones en políticas relacionadas con la posible inclusión de tecnologías en el POS, en el marco de su actualización extraordinaria del año 2014.

1. Condición de salud y tecnología de interés

1.1. Condición de salud de interés

La enfermedad de Gaucher (EG) es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común, afecta a hombres y mujeres por igual y es ocasionada por la deficiencia o ausencia de la enzima β -Glucosidasa Ácida (o Glucocerebrosidasa) que es responsable del catabolismo de la glucosilceramida (1). Esta alteración produce acumulación de glucoesfingolípidos en el organismo. Este es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo derivado de mutaciones en el gen que codifica la β -Glucosidasa Ácida (GBA 1), el cual se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1 región 1q21, aunque se han descrito más de 350 mutaciones que pueden generar EG (7). Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos que eventualmente conducen a hipertrofia del sistema lisosomal celular que infiltran el tejido esquelético, la médula ósea, el bazo, el hígado, los pulmones y el cerebro; lo que causa daño celular y disfunción orgánica (2,3).

La EG es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigotos, 100 veces más que la prevalencia en población general: 1/40000 a 1/60000 nacidos vivos) (4). La EG se ha clasificado tradicionalmente en 3 formas clínicas, basándose en la ausencia (tipo I) o presencia (tipos II y III) de afección neurológica. Sin embargo, cada vez se encuentra mayor heterogeneidad fenotípica en estos grupos y hay reportes de fenotipos intermedios entre los tipos II y III. El tipo I es el más frecuente en todas las poblaciones (alrededor del 90% de los casos reportados), los tipos II y III se observan en menor proporción (cerca del 5% de los casos reportados para cada tipo). La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en individuos de ascendencia judía Ashkenazi y 1/500 en la población general (4). En Colombia actualmente hay 139 enfermos diagnosticados con EG (ACOPEL, 2014). El único estudio existente en población colombiana muestra que la prevalencia de la enfermedad en pacientes con sospecha clínica es del 2,15% (8).

El diagnóstico y clasificación de la EG son importantes para el pronóstico y tratamiento de los pacientes. El espectro clínico varía desde hidropesía fetal (*hidrops fetalis*) hasta la ausencia de síntomas en adultos mayores a quienes se les diagnostica la enfermedad incidentalmente. La EG tipo I se puede desarrollar a cualquier edad, la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral moderado o severo. Por lo general, causa hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular pero no tiene compromiso del sistema nervioso. El tipo II de esta enfermedad suele aparecer en recién nacidos y causa daño cerebral grave, por lo que la mayoría de los pacientes fallece antes de los dos (2) años de edad. Por su parte, el desarrollo de la EG tipo III comienza en la niñez o adolescencia y puede causar hepatomegalia y esplenomegalia. Este tipo implica una

afectación neurológica progresiva que, dependiendo de su velocidad evolutiva, puede llegar a ser mortal (9).

Las manifestaciones clínicas en los tejidos viscerales y en el endotelio vascular que sugieren el diagnóstico de EG dependen de la densidad de los macrófagos en los órganos afectados, de modo que la expresión clínica es variable y se puede presentar desde los primeros años de vida hasta la edad adulta (5). Lo inespecífico de los síntomas frecuentemente dificulta el diagnóstico clínico preciso y oportuno de la EG. No obstante, es de vital importancia realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad debido a que, en general, los daños que produce son irreversibles (3).

En algunos casos, los datos clínicos tempranos de la enfermedad pasan desapercibidos hasta la edad adulta, situación que retrasa el diagnóstico y tiene una estrecha relación con el pronóstico (3). Por esta razón se recomienda que en pacientes con alteraciones hematológicas, viscerales y eventualmente óseas sin diagnóstico preciso se considere la posibilidad de enfermedad de Gaucher (3,5,10,11).

Realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad de Gaucher es importante en la prevención de las complicaciones irreversibles o en el retraso en el crecimiento debido a las implicaciones en la calidad de vida (12). El diagnóstico de la EG se debe sospechar con base en los datos clínicos, pero requiere confirmación mediante pruebas de laboratorio que midan la actividad de la enzima Glucocerebrosidasa en leucocitos (patrón de oro) o en sangre seca sobre papel de filtro (6). En los individuos afectados con enfermedad de Gaucher el nivel de actividad enzimática de la β -Glucosidasa ácida está entre el 0% y 15% de su actividad normal (13).

Actualmente la enfermedad de Gaucher no tiene cura. No obstante, el tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (TRE) para los tipos I y III suele ser muy eficaz. No hay un tratamiento efectivo para el daño cerebral causado en los tipos II y III (3). La opción terapéutica de elección para los pacientes con EG y síntomas viscerales, óseos o hematológicos específicos, es la administración de análogos de la glucocerebrosidasa (14). Existe clara evidencia de que en la mayoría de los pacientes, la TRE mejora la afección sistémica (deterioro óseo, visceromegalias, anormalidades hematológicas) tanto en las formas no neuronopáticas como en las neuronopáticas, mejorando la calidad de vida (15).

1.2. Tecnología en salud de interés

La medición de la actividad enzimática en sangre seca para diagnóstico de las enfermedades de depósito lisosomal es una tecnología de aparición relativamente reciente, fue desarrollada en Latinoamérica a inicios del siglo XXI, inicialmente se aplicó para el diagnóstico de la enfermedad de Fabry (16) la enfermedad de Hurler (17) y la enfermedad de Gaucher (18). En el 2005 Civallero y colaboradores realizaron prueba de sangre seca para

12 diferentes enzimas relacionadas con enfermedades hereditarias del metabolismo, entre ellas la glucocerebrosidasa, describiendo su utilidad inicialmente como una prueba de primera línea de impresión diagnóstica de la enfermedad (19).

Los valores de referencia de la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca han sido establecidos en diversos estudios en diferentes países como Brasil (20) Turquía (21) y en Colombia por el doctor Jesús Alfredo Uribe (8).

Descripción de la prueba

Esta es una prueba única que debido a sus características se consideraría una prueba diagnóstica inicial, que debe ser confirmada con la prueba de medición de glucocerebrosidasa en leucocitos. Su indicación se da en el diagnóstico de pacientes con sospecha clínica de EG y con mayor pertinencia en contextos en los cuales los recursos necesarios para la toma y procesamiento de la prueba en leucocitos no están disponibles. Al tratarse de una prueba mínimamente invasiva, para la que solo se requiere la obtención de una muestra capilar de sangre, no tiene contraindicaciones diferentes a las establecidas para cualquier prueba que requiera de este procedimiento. El protocolo de realización de la prueba es el siguiente:

Recolección de la muestra:

1. Se obtiene una muestra de sangre venosa o capilar sobre el papel de filtro grado médico (22).
2. Las muestras se dejan secar a temperatura ambiente por 8-12h (23).

Conservación de la muestra y envío (23):

1. Se guardan en una bolsa plástica auto sellante (con el fin de evitar el deterioro de la muestra por humedad). Si no es enviada inmediatamente para su análisis, debe ser conservada a 4 grados centígrados.
2. El envío se realiza en la bolsa plástica auto sellante, en la que se conservó la muestra una vez terminó su proceso de secado.

Procesamiento (18):

1. Un punto de 3 mm de diámetro de sangre seca ($\cong 3,6\mu\text{l}$ de sangre) se coloca en un tubo de ensayo de 2mm al cual se le agregan secuencialmente:
 - 40 microlitros de taurodesoxicolato de sodio en agua destilada al 0,75%.
 - 30 μl de buffer de citrato fosfato con una concentración de 0,4 mol/l.

- 50 μ l de 4-metilumbeliferil- β -D-glucopiranosido en agua destilada con una concentración de 0,02mol/l.
- 2. Se mezcla gentilmente el contenido del tubo.
- 3. Se incuba a 37° C durante 20 horas en un baño de agua con agitador.
- 4. Se adiciona 300 μ l de etilendiamina con una concentración de 0,13mol/l.
- 5. Se prepara un tubo blanco adicionando 300 μ l de etilendiamina con una concentración de 0,13mol/l a una mezcla de papel de filtro en el líquido de elución que ha sido incubada por separado.
- 6. Se mide la fluorescencia del producto de la enzima (4 - metilumbeliferona) con un fluorómetro.
- 7. Se corrige la lectura con el valor de medición del tubo blanco.
- 8. Se comparan los resultados corregidos con la fluorescencia de un calibrador de 4 - metilumbeliferona y se expresan los resultados como micromoles (μ mol) de sustrato hidrolizado por litro de sangre por hora.

En la actualidad se realizan múltiples variaciones de la técnica de medición descrita, estas variaciones se encuentran principalmente en el tamaño de la muestra de sangre seca, el tiempo de incubación o la concentración y volumen de los reactivos (8). Estos cambios son dependientes del proceso interno de cada laboratorio pero la prueba de Chamoles como se describió en el presente apartado es el protocolo estándar de realización de la misma.

La prueba no está incluida en los planes de beneficio del sistema de salud colombiano. El costo de la prueba actualmente está siendo asumido por las compañías farmacéuticas que comercializan las TRE.

La prueba se realiza con diversos reactivos de laboratorio, sin utilización de un kit específico, por lo tanto no requiere ni cuenta con un registro INVIMA.

2. Pregunta de evaluación

2.1. Formulación preliminar de la pregunta de evaluación

Se consultaron los registros sanitarios vigentes en la página del INVIMA, pero no se encontraron registros de la prueba. Sin embargo, estos no son pertinentes porque esta tecnología no se hace con un kit específico. Esta tecnología no se encuentra descrita ni cubierta dentro del Plan Obligatorio de Salud de Colombia, ni tampoco existen guías nacionales de práctica clínica sobre la EG. La formulación preliminar de la pregunta se hizo con base en la revisión de las guías de práctica clínica existentes en otros países como México, Argentina y Reino Unido (3,24,25) y en una reunión con expertos locales que incluyó la presencia de un hematólogo, un neurólogo, y una genetista.

2.2. Refinamiento de la pregunta de evaluación

La pregunta de investigación fue evaluada y validada teniendo en cuenta: la cobertura de las tecnologías definidas en el Plan Obligatorio de Salud (POS), disponibilidad de evidencia sobre validez diagnóstica (revisiones sistemáticas de la literatura) y consulta con expertos temáticos (Genetistas, Microbiólogos, hematólogos y hematólogos pediátricos), sociedades científicas (Asociación Colombiana de Genética Humana, Asociación Colombiana de Neurología, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología, Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica, Colegio Nacional de Bacteriología, Centro de Investigaciones en Bioquímica - Universidad de los Andes e Instituto de Errores Innatos del Metabolismo - Pontificia Universidad Javeriana) y otros actores claves (Federación Colombiana de Enfermedades Raras y la Asociación Colombiana de Pacientes con Enfermedades de Depósito Lisosomal).

En el proceso no se identificaron otros comparadores relevantes para la evaluación.

La pregunta final fue:

En pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher, ¿cuál es la validez diagnóstica de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro, comparada con la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos, para la confirmación diagnóstica de la entidad?

P	Pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher (incluye los tipos I, II y III de la enfermedad, de cualquier sexo y edad).
I	Prueba de actividad enzimática de la Glucocerebrosidasa en sangre "seca" sobre papel de filtro
C	Prueba de actividad enzimática de la Glucocerebrosidasa en leucocitos
O	Presencia o ausencia de enfermedad de Gaucher
T	No aplica

La pregunta con estructura PICO (población, intervención, comparador, *outcome* o resultado) se publicó en la página web del IETS, en esta consulta no se recibieron comentarios. Posteriormente se procedió a su publicación como pregunta definitiva en el protocolo de la evaluación.

3. Metodología

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

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1. Criterios de inclusión

Población

Pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Gaucher (incluye los tipos I, II y III de la enfermedad, de cualquier sexo y edad).

Subgrupos

Ninguno.

Tecnología de interés

Prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca sobre papel de filtro.

Comparador

Prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos.

Desenlace

Presencia o ausencia de enfermedad de Gaucher.

Tiempo

No aplica.

Estudios

Sin restricción.

3.1.2. Criterios de exclusión

- Artículos con fecha de publicación anterior al 2009.
- Artículos con idioma de publicación diferente al español e inglés.

3.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura con el fin de identificar evidencia científica relevante con relación a la pregunta de evaluación. La metodología de búsqueda se realizó de acuerdo con los estándares de calidad internacional establecidos por la Colaboración Cochrane (26).

3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas y se consultaron las siguientes fuentes electrónicas:

- MEDLINE (plataforma Pubmed)
- EMBASE (plataforma Elsevier)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS)

Se identificaron estudios realizados en Colombia a través del motor de búsqueda Google (Anexo 1).

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave (Gaucher disease, glucosylceramidase y dried blood spot analysis). La estrategia de búsqueda estuvo compuesta por vocabulario controlado explotado (MeSH, Emtree y DeCS) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos temáticos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma, fecha de publicación y sin límite por tipo de estudio. Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico y se estableció auto-alertas para la actualización periódica de los resultados.

3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los especialistas clínicos del tema y a los laboratorios que realizan las pruebas (Instituto de Errores Innatos del Metabolismo - Pontificia Universidad Javeriana y el Centro de Investigaciones en Bioquímica - Universidad de los Andes), indagando sobre la

disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos en el protocolo de esta evaluación.

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

3.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó una bitácora o reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Los resultados de las búsquedas electrónicas y de otros métodos de búsqueda fueron descargados al programa Mendeley 1.12.1®. Las referencias repetidas fueron removidas.

Los resultados se documentaron mediante el diagrama de flujo PRISMA (27).

3.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (SS y PC), revisando los títulos y resúmenes con el programa Excel®. Previamente, se realizó una prueba piloto con las primeras cinco referencias, para asegurar la consistencia en la aplicación de los criterios de elegibilidad.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios, se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso y cuando fue necesario un tercer revisor fue consultado (LV).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, verificando nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

3.5. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por los revisores de acuerdo con los criterios QUADAS-2 (28).

3.6. Extracción de datos

La información básica de los estudios seleccionados fue extraída por un revisor, con base en un formato estándar diseñado en Excel®. En caso de identificar múltiples publicaciones de un mismo estudio, se seleccionaron los datos del reporte con la fecha de publicación más reciente.

Los datos se extrajeron por 2 revisores de manera independiente (SS y PC).

3.7. Síntesis de la evidencia

La información básica de los estudios y su apreciación crítica se presentaron con tablas estructuradas (Anexo 5 y 6). Los resultados operativos de las pruebas diagnósticas se compilaron en forma narrativa.

4. Resultados

4.1. Búsqueda de evidencia

A partir de la búsqueda sistemática se obtuvieron 47 artículos. Los resultados de la búsqueda se detallan en el Anexo 1.

4.2. Tamización de referencias y selección de estudios

Se seleccionaron cuatro artículos para evaluar en texto completo (8,29–31). Tres estudios fueron excluidos (8,29,30) por no usar el patrón de referencia diagnóstica (actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos) ni incluir los resultados negativos de la prueba índice (actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca).

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 2.

El listado de los estudios incluidos y excluidos se provee en los Anexos 3 y 4 respectivamente.

4.3. Calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad metodológica del estudio de Stroppiano y cols. de acuerdo al instrumento QUADAS-2 fue 16/18 y se considera que no hubo riesgo de sesgo en ninguno de los 4 dominios. Dentro de las limitaciones del estudio, se encuentra el tamaño de muestra, y el hecho de presentar un diseño de casos y controles, estas dos limitaciones se explican por la baja prevalencia de la enfermedad a estudio. La valoración de calidad del estudio incluido se presenta en el Anexo 5.

4.4. Descripción de los estudios

El estudio de Stroppiano y cols. (31), es un estudio de validez diagnóstica, en el cual se compara la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca frente al patrón de referencia (medición de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos como prueba diagnóstica de la enfermedad de Gaucher). Las características del estudio incluido se presentan en el Anexo 6.

4.5. Síntesis de la evidencia

Los resultados de este reporte están basados en el estudio de validez diagnóstica de Stroppiano y cols. (alta calidad) (31).

Validez diagnóstica de la medición de glucocerebrosidasa en sangre seca

Cuadro 1. Rendimiento diagnóstico de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca comparada con la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos.

	Punto de corte convencional		Punto de corte ajustado	
	0-2,75	IC 95%*	0-4,4	IC95%
Sensibilidad	82,30%	(64%-100%)	88,20%	(72,9-100%)
Especificidad	94%	(91%-96%)	88,50%	(85,5-91,5%)
Valor predictivo positivo	34%	-	23,40%	-
Valor predictivo negativo	99,20%	-	99,50%	-

*Intervalo de confianza al 95%

Modificado de Stroppiano y colaboradores (31).

5. Discusión

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher tipos I, II y III, se realiza a través de la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca o leucocitos. La medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca no tiene una capacidad diagnóstica importante pero por su sensibilidad y la facilidad en la toma de la muestra puede utilizarse para procesos de tamización. Por lo anterior, la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca se debe continuar utilizando como el primer eslabón de una evaluación diagnóstica serial acompañado con medición en leucocitos.

El estudio considerado tiene limitaciones metodológicas, que afectan la confiabilidad de las estimaciones. El diseño de casos y controles solo permite la estimación no sesgada de los verdaderos positivos y negativos, disminuyendo la predictibilidad de los estimadores de capacidad diagnóstica del test en evaluación.

Debido a que la evaluación incluyó la revisión de estudios realizados en cualquier población, los hallazgos de la misma son generalizables a toda la población colombiana y a otras poblaciones en las que se considere el uso de la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca como tecnología diagnóstica para EG.

La evidencia aquí presentada y la participación de los diversos sectores involucrados en el tema (Ministerio de Salud y Protección Social, Asociaciones Científicas y pacientes) durante las diferentes etapas del proceso de realización de esta evaluación, permiten que los resultados de la misma puedan ser usados por los tomadores de decisiones para definir su utilización en el contexto del sistema de salud colombiano. Dado que tanto la prueba de interés en esta evaluación como su comparador son las tecnologías mundialmente usadas para hacer el diagnóstico en los pacientes con EG, y que esas mismas tecnologías son las que se han utilizado para diagnosticar los casos existentes en Colombia, la inserción de las mismas en el sistema de salud colombiano, no implicaría cambios organizacionales en el mismo.

No se identificaron estudios metodológicamente adecuados sobre validez de tecnologías diagnósticas para EG realizados en Colombia. El resultado disponible no contribuye con la identificación de una superioridad de la prueba diagnóstica índice comparada con la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos. En esta evaluación de validez diagnóstica no se incluyó la evaluación de otras tecnologías usadas en el proceso diagnóstico de la EG, como son las secuenciaciones moleculares del gen GBA 1 que codifica la β -glucosidasa ácida y las mediciones iniciales de biomarcadores. Por lo tanto, la evaluación y definición del papel de estas tecnologías en el proceso de diagnóstico y manejo de EG debe ser abordado en futuros estudios sobre el tema.

6. Conclusiones

La evidencia sobre la validez diagnóstica de la medición enzimática de glucocerebrosidasa en sangre seca es escasa. Los resultados aquí presentados están basados en el único estudio encontrado, que fue realizado por Stroppiano y cols., (31) el cual es de alta calidad de acuerdo con la escala QUADAS-2 (16/18) pero tiene algunas limitaciones relacionadas con el tamaño de muestra y el diseño utilizado.

La evidencia disponible sobre la medición enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca, no permite establecer la superioridad de su validez diagnóstica comparada directamente con la medición enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos, en pacientes de cualquier sexo y edad con sospecha clínica de EG tipos I, II y III.

En conclusión, aunque la medición enzimática de la glucocerebrosidasa en sangre seca es una excelente prueba de diagnóstico inicial por su buen desempeño operativo sumado a su facilidad en la toma y transporte de la muestra, no es una prueba concluyente, ya que tanto los resultados positivos como los negativos deben confirmarse a través de la medición de la actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos. La evidencia presentada apoya la elección de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en leucocitos como la opción indicada para el diagnóstico de los pacientes sospechosos de EG. Adicionalmente, las secuenciaciones moleculares del gen GBA 1 que codifica la β -glucosidasa ácida y las mediciones iniciales de biomarcadores podrían ser complementos pertinentes para esta alternativa, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con EG.

Referencias bibliográficas

1. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chalès G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 Sep 7];75(2):116–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996473>
2. Manger B, Menge E, Schaefer R, Haase C, Seidel J, Michels H. [Gaucher disease, Fabry disease and mucopolysaccharidosis type I--how can the rheumatologist recognise these patients?]. *Z Rheumatol* [Internet]. 2006 Feb [cited 2014 Oct 23];65(1):32, 34–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467949>
3. Franco-Ornelas S. [Mexican consensus on Gaucher's disease]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. [cited 2014 Oct 23];48(2):167–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20929621>
4. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 Sep 16];17 Suppl:S2–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011471>
5. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: new developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jul 7 [cited 2014 Oct 23];14(25):3968–73. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2725334&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
6. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Sep 4];160(23-24):600–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714811>
7. Filocamo M, Mazzotti R, Stroppiano M, Seri M, Giona F, Parenti G, et al. Analysis of the glucocerebrosidase gene and mutation profile in 144 Italian gaucher patients. *Hum Mutat* [Internet]. 2002 Sep [cited 2014 Sep 23];20(3):234–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204005>
8. Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. *JIMD Rep* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 4];11:107–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3755556&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

9. Sidransky E. Gaucher disease: complexity in a “simple” disorder. *Mol Genet Metab* [Internet]. [cited 2014 Oct 16];83(1-2):6–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15464415>
10. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med* [Internet]. 2004 Nov [cited 2014 Oct 23];1(2):e21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=529421&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
11. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *Br J Radiol* [Internet]. 2002 Jan [cited 2014 Oct 23];75 Suppl 1:A2–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036828>
12. Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher [Internet]. 2008 [cited 2014 Aug 8]. Available from: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL->
13. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giral M, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2014 Oct 23];41(4 Suppl 5):4–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15468045>
14. American Medical Association. Clinical UM Guidelines. Pharmacotherapy for Gaucher Disease. [Internet]. 2008. 2008. Available from: http://www.anthem.com/medicalguidelines/va/f3/s9/t0/pw_ad081048.pdf
15. Vellodi A, Davies E, Kolodny E, Mengel E. Management of neuronopathic Gaucher disease: revised recommendations. *J Inher Metab Dis*. 2009;5(32).
16. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D. Fabry disease: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2001 Jun [cited 2014 Sep 23];308(1-2):195–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11432396>
17. Chamoles NA, Blanco MB, Gaggioli D, Casentini C. Hurler-like phenotype: enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper. *Clin Chem* [Internet]. 2001 Dec [cited 2014 Sep 23];47(12):2098–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11719472>

18. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases--enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2002 Mar [cited 2014 Sep 4];317(1-2):191–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814475>
19. Civallero G, Michelin K, de Mari J, Viapiana M, Burin M, Coelho JC, et al. Twelve different enzyme assays on dried-blood filter paper samples for detection of patients with selected inherited lysosomal storage diseases. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2006 Oct [cited 2014 Sep 23];372(1-2):98–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16712827>
20. Müller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D’Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. *Diagn Pathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Sep 4];5:65. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2955652&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Aldemir O, Ergun P, Güneş S, Koroğlu OA, Yalaz M, Kültürsay N, et al. Reference intervals of α -glycosidase, β -glycosidase, and α -galactosidase in dried blood spot in a Turkish newborn population. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Sep 4];172(9):1221–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23661235>
22. Mei J V, Zobel SD, Hall EM, De Jesús VR, Adam BW, Hannon WH. Performance properties of filter paper devices for whole blood collection. *Bioanalysis* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Sep 7];2(8):1397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083340>
23. Elbin CS, Olivova P, Marashio CA, Cooper SK, Cullen E, Keutzer JM, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011 Jun 11 [cited 2014 Sep 4];412(13-14):1207–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419758>
24. Drelichman G, Basack N, Fernandez E, Watman N, Bolesina M, Elena G. Consenso para la Enfermedad de Gaucher: Grupo Argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. *Hematología*. 2013;17:25–60.
25. Deegan P, Hughes D, Cox T. UK National Guideline for Adult Gaucher Disease. 2005 p. 1–13.
26. The Cochrane Collaboration. Handbook for DTA Reviews [Internet]. 2013. 2013 [cited 2014 Sep 10]. Available from: <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>

27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Jul 16];62(10):1006–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19631508>
28. Whiting P, Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2003 Nov 10 [cited 2013 May 21];3:25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=305345&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
29. Goldim MP de S, Garcia C da S, de Castilhos CD, Daitx VV, Mezzalira J, Breier AC, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and leukocyte techniques. *Gene* [Internet]. 2012 Oct 25 [cited 2014 Sep 4];508(2):197–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884741>
30. Chaves RG, Coelho JC, Michelin-Tirelli K, Maurício TF, de Freitas Maia Chaves E, de Almeida PC, et al. Successful screening for Gaucher disease in a high-prevalence population in tabuleiro do Norte (northeastern Brazil): a cross-sectional study. *JIMD Rep* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Sep 4];1:73–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3509821&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, et al. Validity of β -d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem* [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2014 Jul 24]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24945105>
32. Vairo F, Netto C, Tirelli KM, Siebert M, Burin M, Saraiva-Pereira ML, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients using dried blood spots techniques. *Gene* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2014 Sep 4];523(1):114–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566842>

Anexos

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

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	MEDLINE
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	25/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1) gaucher disease[MeSHTerms](3717) 2) glucosylceramidase[MeSHTerms](1732) 3) dried blood spot analysis[MeSHTerms](371) 4) gaucher[Title/Abstract](2662) 5) 1 OR 4(2662) 6) glucosylceramidase[Title/Abstract](95) 7) beta Glucocerebrosidase[Title/Abstract](304) 8) Acid beta Glucosidase[Title/Abstract](235) 9) Glucocerebroside beta Glucosidase[Title/Abstract](16) 10) Glucocerebrosidase[Title/Abstract](1387) 11) β-D-glucosidase[Title/Abstract](343) 12) glucosidase[Title/Abstract](10063) 13) 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12(1654) 14) 2 OR 13(2310) 15) 5 OR 14(3596) 16) dried blood[Title/Abstract](2838) 17) 3 OR 16(2909) 18) 15 AND 17(38)
Referencias identificadas	38
Referencias sin duplicados	38

Reporte de búsqueda electrónica #2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none">▪ Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR▪ Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	25/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Gaucher
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

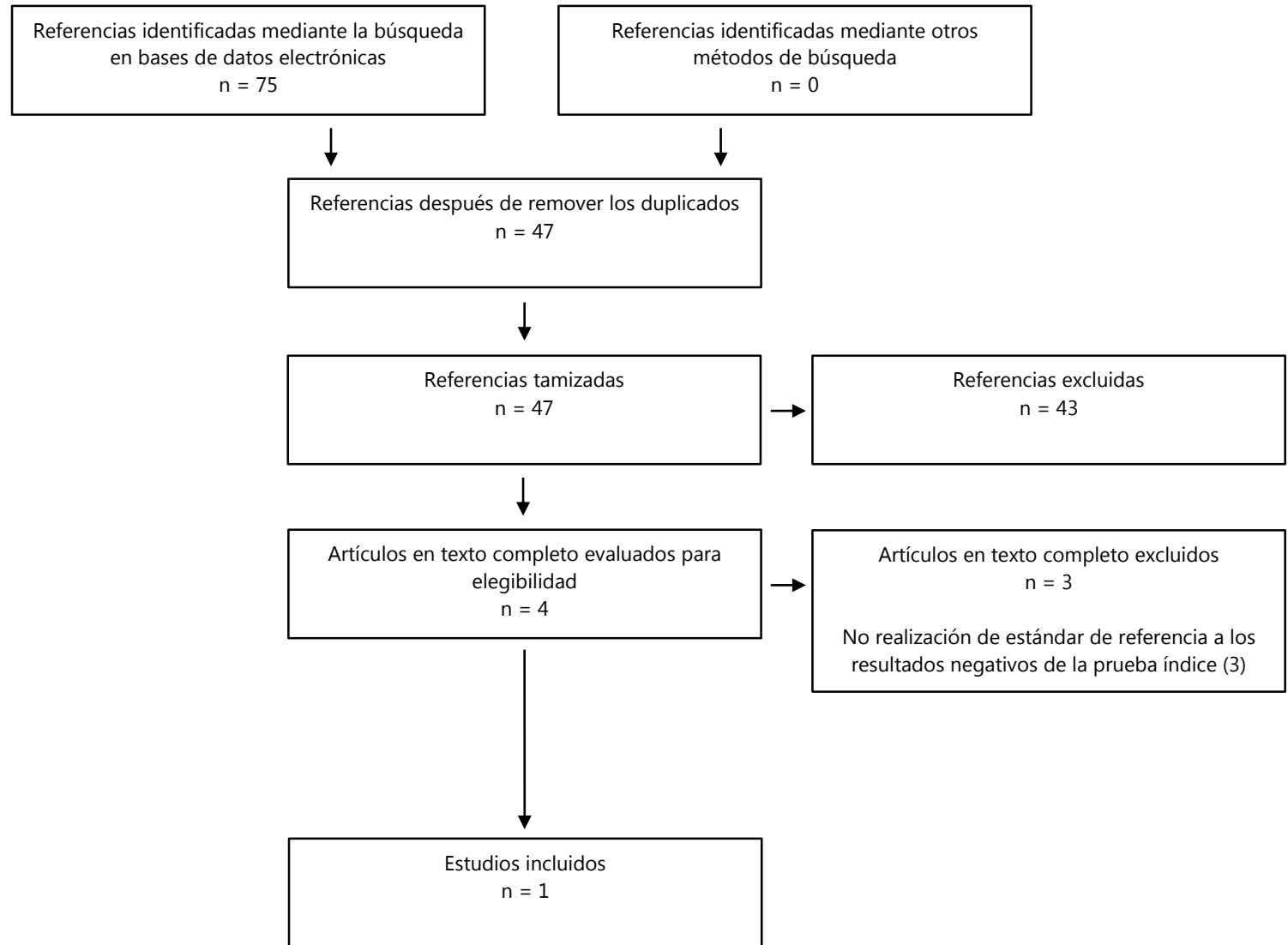
Reporte de búsqueda electrónica #3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Biblioteca virtual en salud
Plataforma	LILACS
Fecha de búsqueda	25/08/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1) gaucher (5053) 2) Glucosylceramidase(1809) 3) Glucocerebrosidase (4304) 4) "Glucocerebroside beta Glucosidase" (0) 5) "Acid beta Glucosidase"(1) 6) "beta Glucocerebrosidase"(3) 7) (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6) (4329) 8) 1 OR 7 (5509) 9) Dried blood spot (994) 10) 8 AND 9 (17)
Referencias identificadas	17
Referencias sin duplicados	17

Reporte de búsqueda electrónica #4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	03/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1) Gaucher disease(17) 2) Glucosylceramide(2507) 3) Beta glucocerebrosidase(172) 4) Acid beta glucosidase(38) 5) Glucocerebroside beta glucosidase(58) 6) Glucocerebrosidase(1885) 7) B d glucosidase(312) 8) 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 9) dried blood (8854) 10) 8 AND 9(22)
Referencias identificadas	22
Referencias sin duplicados	22

Reporte de búsqueda electrónica #5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	Google
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	03/09/2014
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1) Gaucher disease(747000) 2) Gaucher disease AND colombia(214000) 3) Gaucher disease AND colombia AND "dried blood"(8500)*
Referencias identificadas	0
Referencias sin duplicados	0

* Se revisaron los resultados de las 5 primeras páginas, todos los registros encontrados en ellas correspondían literatura que no cumplía los criterios de inclusión.

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



Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

Stroppiano M, Calevo MG, Corsolini F, Cassanello M, Cassinerio E, Lanza F, et al. Validity of β -d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. Clin Biochem [Internet]. 2014 Jun 16 [cited 2014 Jul 24].

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

Building on today's standard of care. Abstracts of the 1st European Gaucher Leadership Forum. Milan, Italy. May 14-15, 2009. Clin Ther [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Sep 4];31 Suppl 3:S169–210.

Razón: no cumple criterios de inclusión de tipo de estudio.

Gucciardi A, Legnini E, Di Gangi IM, Corbetta C, Tomanin R, Scarpa M, et al. A column-switching HPLC-MS/MS method for mucopolysaccharidosis type I analysis in a multiplex assay for the simultaneous newborn screening of six lysosomal storage disorders. Biomed Chromatogr [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Sep 4];28(8):1131–9.

Razón: no cumple criterios de inclusión de tipo de población y no hay comparacion con estandar de oro.

Motta I, Filocamo M, Stroppiano M, Poggiali E, Dragani A, Domenica M. A Multicenter Observational Study For Early Diagnosis Of Gaucher Disease In Patients With Splenomegaly and/Or Thrombocytopenia. Blood. 2013;122(21).

Razón: no cumple criterios de inclusión no compara contra el estadar de oro.

Pacheco N, Uribe A. A new method for the quantification of angiotensin converting enzyme in dried blood spots as a tool for the follow up of patients with Gaucher disease in Colombia: preliminary results. Mol Biol Cell. 2012;23(4663(1364)):1939–4586.

Razón: no cumple criterios de inclusión no realiza la intervención en estudio.

Woo KH, Lee BH, Heo SH, Kim J-M, Kim G-H, Kim Y-M, et al. Allele frequency of a 24 bp duplication in exon 10 of the CHIT1 gene in the general Korean population and in Korean patients with Gaucher disease. J Hum Genet [Internet]. 2014 May [cited 2014 Sep 4];59(5):276–9.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no realiza estandar de oro.

Krivit W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. Springer Semin Immunopathol [Internet]. 2004 Nov [cited 2014 Aug 14];26(1-2):119–32.

Razón: no cumple criterios de inclusión no realiza la intervención del estudio.

Olivova P, Cullen E, Titlow M, Kallwass H, Barranger J, Zhang K, et al. An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. Clin Chim Acta [Internet]. 2008 Dec [cited 2014 Sep 4];398(1-2):163–4.

Razón: no cumple criterios de inclusión, poblacion diferente, no es en una población a riesgo, además es una carta al editor.

Legnini E, Legini E, Orsini JJ, Hung C, Martin M, Showers A, et al. Analysis of glucocerebrosidase activity in dry blood spots using tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011 Jan 30 [cited 2014 Sep 4];412(3-4):343–6.

Razón: no cumple criterios de inclusión no realiza comparación contra el estandar de oro.

Rodrigues MDB, de Oliveira AC, Müller KB, Martins AM, D'Almeida V. Chitotriosidase determination in plasma and in dried blood spots: a comparison using two different substrates in a microplate assay. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2009 Aug [cited 2014 Sep 4];406(1-2):86–8.

Razón: no cumple criterios de inclusión, intervención diferente.

Liao H-C, Chiang C-C, Niu D-M, Wang C-H, Kao S-M, Tsai F-J, et al. Detecting multiple lysosomal storage diseases by tandem mass spectrometry--a national newborn screening program in Taiwan. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2014 Apr 20 [cited 2014 Sep 4];431:80–6.

Razón: no cumple criterios de inclusión población diferente.

De Jesus VR, Zhang XK, Keutzer J, Bodamer OA, Mühl A, Orsini JJ, et al. Development and evaluation of quality control dried blood spot materials in newborn screening for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* [Internet]. 2009 Jan [cited 2014 Sep 4];55(1):158–64.

Razón: no cumple criterios de inclusión, diferente población.

Brand GD, de Matos HC, da Cruz GCN, Fontes N do C, Buzzi M, Brum JM. Diagnosing lysosomal storage diseases in a Brazilian non-newborn population by tandem mass spectrometry. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Sep 4];68(11):1469–73.

Razón: no cumple criterios de inclusión, diferente población.

Johnson BA, Dajnoki A, Bodamer O. Diagnosis of lysosomal storage disorders: Gaucher disease. *Curr Protoc Hum Genet* [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Sep 4];82:17.15.1–6.

Razón: no cumple criterios de inclusión, es un artículo de revisión no sistemática.

Gort L, Coll MJ. [Diagnosis, biomarkers and biochemical alterations in Gaucher's disease]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Sep 4];137 Suppl 12–6.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo de revisión.

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* [Internet]. [cited 2014 Sep 4];29(2-3):397–404.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente y no compara contra el estándar de oro.

Li Y, Scott CR, Chamoles NA, Ghavami A, Pinto BM, Turecek F, et al. Direct multiplex assay of lysosomal enzymes in dried blood spots for newborn screening. *Clin Chem* [Internet]. 2004 Oct [cited 2014 Sep 4];50(10):1785–96.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente y no compara contra el estándar de oro.

Lukacs Z, Nieves Cobos P, Keil A, Hartung R, Mengel E, Beck M, et al. Dried blood spots in the diagnosis of lysosomal storage disorders--possibilities for newborn screening and high-risk population screening. *Clin Biochem* [Internet]. 2011 May [cited 2014 Sep 4];44(7):476.

Razón: no cumple criterios de inclusión, tipo de estudio es revisión de tema.

Pacheco N, Uribe A. Enzymatic analysis of biomarkers for the monitoring of Gaucher patients in Colombia. *Gene* [Internet]. 2013 May 25 [cited 2014 Sep 4];521(1):129–35. Razón: no cumple criterios de inclusión, no se realiza la prueba intervención para la enzima en estudio.

Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases--enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2002 Mar [cited 2014 Sep 4];317(1-2):191–7.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra gold estándar, y población diferente.

Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Sep 4];160(23-24):600–4.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo de revisión de tema.

Orsini JJ, Martin MM, Showers AL, Bodamer OA, Zhang XK, Gelb MH, et al. Lysosomal storage disorder 4+1 multiplex assay for newborn screening using tandem mass spectrometry: application to a small-scale population study for five lysosomal storage disorders. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2012 Aug 16 [cited 2014 Sep 2];413(15-16):1270–3.

Razón: no cumple criteios de inclusión, no compara contra el estándar de oro.

Keutzer J. Methods to measure glucocerebrosidase activity in dried blood spots. *Clin Ther*. 2009;31(3):s176.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo descriptivo del tema.

Zhang XK, Elbin CS, Chuang W-L, Cooper SK, Marashio CA, Beauregard C, et al. Multiplex enzyme assay screening of dried blood spots for lysosomal storage disorders by using

tandem mass spectrometry. Clin Chem [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Sep 4];54(10):1725–8.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra el estándar de oro.

Zhang XK, Elbin CS, Turecek F, Scott R, Chuang W-L, Keutzer JM, et al. Multiplex lysosomal enzyme activity assay on dried blood spots using tandem mass spectrometry. Methods Mol Biol [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Sep 4];603:339–50.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo de revisión tema.

Sista RS, Wang T, Wu N, Graham C, Eckhardt A, Winger T, et al. Multiplex newborn screening for Pompe, Fabry, Hunter, Gaucher, and Hurler diseases using a digital microfluidic platform. Clin Chim Acta [Internet]. 2013 Sep 23 [cited 2014 Sep 4];424:12–8.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente, no compara contra el estándar de oro.

Al-Owain M, Al-Zaidan H, Al-Hashem A, Kattan H, Al-Dowaish A. Munchausen syndrome by proxy mimicking as Gaucher disease. Eur J Pediatr [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Sep 4];169(8):1029–32.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo reporte de caso.

Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet [Internet]. 2012 Jan 28 [cited 2014 Sep 4];379(9813):335–41.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente y compara contra prueba genética, no estándar de oro.

La Marca G, Casetta B, Malvagia S, Guerrini R, Zammarchi E. New strategy for the screening of lysosomal storage disorders: the use of the online trapping-and-cleanup liquid chromatography/mass spectrometry. Anal Chem [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2014 Sep 4];81(15):6113–21.

Razón: no cumple criterios de inclusión no compara contra estándar de oro.

Dajnoki A, Fekete G, Keutzer J, Orsini JJ, De Jesus VR, Chien Y-H, et al. Newborn screening for Fabry disease by measuring GLA activity using tandem mass spectrometry. Clin Chim Acta [Internet]. 2010 Oct 9 [cited 2014 Sep 4];411(19-20):1428–31.

Razón: no cumple criterios de inclusión, evalúa enfermedad de Fabry no Gaucher.

Matern D, Oglesbee D, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders and other neuronopathic conditions. Dev Disabil Res Rev [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Sep 4];17(3):247–53.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo descriptivo del estado actual del arte.

Graham C, Sista RS, Kleinert J, Wu N, Eckhardt A, Bali D, et al. Novel application of digital microfluidics for the detection of biotinidase deficiency in newborns. *Clin Biochem* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Aug 30];46(18):1889–91.

Razón: no cumple criterios de inclusión, evalúa una intervención diferente “medición de biotinidasa”.

Sista RS, Wang T, Wu N, Graham C, Eckhardt A, Bali D, et al. Rapid assays for Gaucher and Hurler diseases in dried blood spots using digital microfluidics. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2013 Jun [cited 2014 Sep 4];109(2):218–20.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra el estándar de oro, compara dos técnicas diferentes de sangre seca.

Aldemir O, Ergun P, Güneş S, Köroğlu OA, Yalaz M, Kültürsay N, et al. Reference intervals of α -glycosidase, β -glycosidase, and α -galactosidase in dried blood spot in a Turkish newborn population. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Sep 4];172(9):1221–7.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro, describe niveles normales en población general.

Müller KB, Rodrigues MD, Pereira VG, Martins AM, D’Almeida V. Reference values for lysosomal enzymes activities using dried blood spots samples - a Brazilian experience. *Diagn Pathol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 Sep 4];5:65.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro, describe niveles normales en población general.

Sozmen EY. Sample blank subtraction outreaches hemoglobin interferences in fluorometric methods for DBS. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2012 Mar [cited 2014 Sep 4];105(3):530.

Razón: no cumple criterios de inclusión, estudio descriptivo de nueva técnica y evalúa una variación de la tecnología.

Vairo F, Netto C, Tirelli KM, Siebert M, Burin M, Saraiva-Pereira ML, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients using dried blood spots techniques. *Gene* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2014 Sep 4];523(1):114–5.

Razón: no cumple criterios de inclusión, es una carta al editor descriptiva de un protocolo y un caso de enfermedad de Gaucher.

Mechtler TP, Metz TF, Müller HG, Ostermann K, Ratschmann R, De Jesus VR, et al. Short-incubation mass spectrometry assay for lysosomal storage disorders in newborn and high-risk population screening. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2014 Sep 2];908:9–17.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra el estándar de oro.

Metz TF, Mechtler TP, Orsini JJ, Martin M, Shushan B, Herman JL, et al. Simplified newborn screening protocol for lysosomal storage disorders. *Clin Chem* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 Sep 2];57(9):1286–94.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente y no compara contra estándar de oro.

Turecek F, Scott CR, Gelb MH. Tandem mass spectrometry in the detection of inborn errors of metabolism for newborn screening. *Methods Mol Biol* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Sep 4];359:143–57.

Razón: no cumple criterios de inclusión, artículo descriptivo de una técnica.

Elbin CS, Olivova P, Marashio CA, Cooper SK, Cullen E, Keutzer JM, et al. The effect of preparation, storage and shipping of dried blood spots on the activity of five lysosomal enzymes. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2011 Jun 11 [cited 2014 Sep 4];412(13-14):1207–12.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra el estándar de oro.

Han M, Jun S-H, Song SH, Park KU, Kim JQ, Song J. Use of tandem mass spectrometry for newborn screening of 6 lysosomal storage disorders in a Korean population. *Korean J Lab Med* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 Sep 4];31(4):250–6.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente.

Herrera D, Monaga M, Campos D, Pampín Y, González EC, Lavaut K. Ultramicro-fluorometric assay for the diagnosis of Gaucher disease in dried blood spots on filter paper. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 4];6(1):61–7.

Razón: no cumple criterios de inclusión, población diferente.

Goldim MP de S, Garcia C da S, de Castilhos CD, Daitx VV, Mezzalira J, Breier AC, et al. Screening of high-risk Gaucher disease patients in Brazil using miniaturized dried blood spots and leukocyte techniques. *Gene* [Internet]. 2012 Oct 25 [cited 2014 Sep 4];508(2):197–8.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro en los negativos de la prueba índice.

Uribe A, Giugliani R. Selective screening for lysosomal storage diseases with dried blood spots collected on filter paper in 4,700 high-risk colombian subjects. *JIMD Rep* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 4];11:107–16.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro en los negativos de la prueba índice.

Chaves RG, Coelho JC, Michelin-Tirelli K, Maurício TF, de Freitas Maia Chaves E, de Almeida PC, et al. Successful screening for Gaucher disease in a high-prevalence population in tabuleiro do Norte (northeastern Brazil): a cross-sectional study. *JIMD Rep* [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 Sep 4];1:73–8.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro en los negativos de la prueba índice.

Herrera D, Monaga M, Campos D, Pampín Y, González EC, Lavaut K. Ultramicro-fluorometric assay for the diagnosis of Gaucher disease in dried blood spots on filter paper. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Sep 4];6(1):61–7.

Razón: no cumple criterios de inclusión, no compara contra estándar de oro en los negativos de la prueba índice.

Anexo 5. Calidad de los estudios incluidos en la evaluación (QUADAS-2).


Dominio		Criterio	Stroppiano 2014 (1)
Selección de pacientes	A. Riesgo de sesgo	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Si
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	No
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	Si
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe Preocupación que los pacientes elegidos no correspondan a la pregunta de investigación?	No
Prueba índice	A. Riesgo de sesgo	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No claro
		Si se usó umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Si
		¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no corresponda con la pregunta de investigación?	No
Estándar de referencia	A. Riesgo de sesgo	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Si
		¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	Si
		¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No
	B. Aplicabilidad	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	No
Flujo de pacientes y tiempos	A. Riesgo de sesgo	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Si
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Si
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Si
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Si
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	No

Anexo 6. Características de los estudios incluidos en la evaluación.

Stroppiano 2014 (1)	
Diseño	Casos y controles
Población	Asistentes al centro de consejería genética en Génova Italia
Lugar	Génova, Italia
Comparaciones	Glucocerebrosidasa en sangre seca Vs Glucocerebrosidasa en leucocitos
Interpretación de las pruebas	Paciente sano >2,75 Gaucher(+) = <2,75
Desenlaces	Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo
Tamaño de muestra	66 pacientes
Fuentes de financiación	Genzyme (Sanofi) y el ministerio de salud de Italia
Conclusiones	Se debe realizar prueba en leucocitos a pesar de prueba negativa en sangre seca para el diagnóstico de la enfermedad de Gaucher.



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

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

 contacto@iets.org.co

 www.iets.org.co

 [ietscolombia](https://www.soundcloud.com/ietscolombia)

 ietscolombia.blogspot.com

 [@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)
