

Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos en Salud



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo / Marta Roqué, Ivan Solà, Karla Salas, Carolina Requeijo.-- Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2018.- 76 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Isoflavonas 2. Enfermedades raras-Tratamiento

I. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Para citar este informe:

Roqué M, Solà I, Salas K, Requeijo, C. Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo. Barcelona: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

© 2018 Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

© 2018 Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección: El taller del llibre SL

Maquetación: Joana López Corduente

Nipo: 731-18-053-1

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con síndrome de Sanfilippo

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, en el marco de desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud



Generalitat de Catalunya
**Departament
de Salut**



Agència de Qualitat
i Avaluació Sanitàries
de Catalunya

Información preliminar

Autoría y participantes en el informe

Marta Roqué i Figuls. Autora

Metodóloga y estadística. Centro Cochrane Iberoamericano – Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau). CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Ivan Solà Arnau. Autor

Metodólogo y documentalista. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Centro Cochrane Iberoamericano – Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau). CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Karla Salas Gama. Autora

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

Carolina Requeijo Lorenzo. Autora

Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – Institut de Recerca Biomèdica Sant Pau (IIB-Sant Pau).

Coordinación

Coordinación técnica:

Mireia Espallargues Carreras. Coordinación de la redacción del documento, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Dolors Estrada Sabadell. Coordinación de la redacción del documento, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Coordinación administrativa:

Arantxa Romero Tamarit

Coordinación de la redacción del documento, Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Revisión externa

Luis González Gutiérrez-Solana. Revisor externo. Médico, especialista en neurología, ha realizado la revisión externa de una versión previa a la final del informe en representación de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (SENEP).

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Abreviaturas

| | |
|----------------|--------------------------------|
| BAE | Brief Assessment Examination |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| EtD | Evidencia a la recomendación |
| GAG | Glucosaminoglicanos |
| HS | Heparán sulfato |
| IHE | Institute of Health Economics |
| MPS III | Mucopolisacaridosis tipo III |
| TES | Terapia enzimática sustitutiva |
| SNC | Sistema Nervioso Central |
| SNS | Sistema Nacional de Salud |

Índice

| | |
|---|-----------|
| 1. RESUMEN | 13 |
| 2. SUMMARY | 17 |
| 3. JUSTIFICACIÓN | 19 |
| 4. INTRODUCCIÓN | 21 |
| 4.1 Antecedentes | 21 |
| 4.2 Objetivos | 24 |
| 4.3 Alcance | 24 |
| 4.4 Aspectos no cubiertos | 24 |
| 4.5 Usuarios | 24 |
| 5. METODOLOGÍA | 25 |
| 5.1 Marco conceptual | 25 |
| 5.2 Criterios de inclusión de estudios | 25 |
| 5.3 Desenlaces relevantes | 25 |
| Desenlaces primarios | 25 |
| Desenlaces secundarios | 26 |
| 5.4 Búsqueda bibliográfica | 26 |
| 5.5 Selección de trabajos | 27 |
| 5.6 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos | 28 |
| 5.7 Análisis y presentación de los resultados de eficacia y seguridad | 29 |
| 5.8 Evaluación de la calidad de la evidencia y tablas de síntesis de la evidencia | 29 |
| 6. Resultados | 31 |
| 6.1 Resultados de la búsqueda | 31 |
| 6.2 Descripción de los estudios seleccionados | 32 |

| | | |
|---------------|---|-----------|
| 6.3 | Riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos | 34 |
| 6.4 | Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces primarios | 37 |
| | Neurocognición | 37 |
| | Situación clínica y síntomas | 38 |
| | Efectos adversos | 39 |
| 6.5 | Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces secundarios | 39 |
| | Niveles urinarios de GAGs totales | 39 |
| | Niveles urinarios de HS | 40 |
| | Análisis morfológico del pelo | 41 |
| 6.6 | Valoración de la calidad de la evidencia y tablas de síntesis de la evidencia | 42 |
| 7. | Discusión de la eficacia y seguridad | 47 |
| 8. | Conclusiones de la revisión de eficacia y seguridad | 49 |
| | 8.1 Conclusiones para la cartera de servicios | 49 |
| | 8.2 Conclusiones para la práctica | 49 |
| | 8.3 Conclusiones para la investigación | 49 |
| 9. | Bibliografía | 51 |
| ANEXOS | | 55 |
| | Anexo A. Estrategias de búsquedas bibliográficas | 55 |
| | Anexo B. Estudios excluidos | 58 |
| | Anexo C. Tablas descriptivas de los estudios incluidos en el informe | 59 |
| | Anexo D. Evaluaciones de calidad de los estudios incluidos en el informe | 68 |

1. Resumen

Antecedentes

La genisteína es una terapia de reducción del sustrato propuesta para la mucopolisacaridosis tipo III (MPS III) o enfermedad de Sanfilippo.

Objetivos

Evaluar la eficacia, la seguridad y la utilidad de la genisteína en pacientes con MPS III con el fin de valorar la incorporación de la genisteína a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Métodos

Revisión de la literatura científica elaborada a partir de un protocolo pre-especificado, de acuerdo con directrices metodológicas estandarizadas. Informe de los hallazgos de la revisión de acuerdo con la declaración PRISMA. En enero de 2018 se diseñó y ejecutó una búsqueda en bases de datos bibliográficas, registros de estudios en curso y fuentes de información específicos de enfermedades raras. Se incluyeron estudios sin limitación de diseño en los que se evaluara el efecto de la genisteína en cualquier dosis y formato de administración en personas de cualquier edad con MPS III. A partir de dos investigadores se seleccionaron de manera independiente los estudios a incluir en el informe, y se evaluaron críticamente con herramientas de valoración del riesgo de sesgo de ensayos clínicos y de valoración de la calidad metodológica de los ensayos no controlados y estudios observacionales. Se extrajeron los datos descriptivos de los estudios y los resultados referidos a los desenlaces de interés de la revisión. Se recopilieron los hallazgos de la revisión para los principales desenlaces de interés en tablas de síntesis de la evidencia, en las que se incluyó una clasificación de la calidad de la evidencia. Finalmente, se elaboraron conclusiones sobre la inclusión de la genisteína en la cartera común de servicios del SNS junto a la identificación de lagunas de conocimiento.

Resultados

La búsqueda ofreció 837 referencias de las cuales se incluyeron 10 estudios (2 ensayos aleatorizados, 6 ensayos no controlados, 1 observacional no controlado y 1 reporte de caso). Los estudios incluyeron un total de 162 personas con un diagnóstico de MPS III. La mayoría de los estudios evaluaron una dosis baja de genisteína (entre los 5 y los 15 mg/kg/día) y solo

dos estudios administraron una dosis alta de genisteína pura sintética (150 mg/kg/día). La duración del tratamiento fue variable en los estudios, entre 6 meses y 3 años. Todos los estudios valoraron los resultados inmediatamente después del tratamiento.

Las dosis bajas de genisteína mostraron mejoras de poca o nula relevancia clínica en escalas neurocognitivas a los 12 meses de tratamiento (calidad de la evidencia muy baja, motivada por el sesgo de los estudios y la imprecisión de los resultados). Un ensayo clínico aleatorizado no mostró diferencias entre una dosis de 10 mg/kg/día de genisteína y placebo en una escala de comportamiento a los 6 meses de tratamiento, ni en ninguna de sus subescalas. Una extensión del estudio mostró que los pacientes tratados con genisteína mejoraban en la subescala de ansiedad tras un año de seguimiento (calidad de la evidencia baja, motivada por la imprecisión de los resultados y su heterogeneidad). Los estudios sobre dosis bajas de genisteína no describieron efectos adversos (calidad de la evidencia baja, motivada por el sesgo de los estudios y la imprecisión de los resultados).

Un ensayo clínico no controlado no mostró diferencias en una escala de discapacidad al comparar las puntuaciones entre el inicio del estudio y las de los 12 meses de tratamiento con dosis altas de genisteína (calidad de la evidencia muy baja, motivada por el sesgo de los estudios y la imprecisión de los resultados). Este ensayo solamente registró nueve eventos adversos graves, de los cuales solo uno fue valorado como posiblemente relacionado con la genisteína. La mayoría de los eventos adversos no graves identificados se consideraron asociados con el trastorno subyacente (calidad de la evidencia baja, motivada por la imprecisión de los resultados).

Conclusiones

La dosis baja de genisteína ha mostrado una nula relevancia clínica mientras que los datos sobre la dosis alta son insuficientes. Los resultados consistentemente negativos sobre variables fisiológicas en las dosis bajas del tratamiento sugieren que no es apropiado realizar más estudios con estas dosis. En la actualidad está pendiente la publicación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (EudraCT 2013-001479-18) de la dosis de genisteína de 150 mg/kg/día que tiene como variable principal de interés el nivel de heparán sulfato en líquido cefalorraquídeo. Si los resultados de este estudio fueran negativos, probablemente no estaría justificado seguir investigando sobre el posible beneficio del tratamiento. Aun si los resultados fueran positivos, se deberían realizar estudios adicionales que evaluaran el impacto de la dosis alta en desenlaces importantes para los

pacientes, como los desenlaces comportamentales o neurocognitivos. Con los datos disponibles en la actualidad en la literatura, se concluye que la genisteína no debe incluirse en la cartera común de servicios del SNS. Con relación a la práctica clínica, se concluye que los profesionales sanitarios deberían conocer la limitada evidencia sobre el efecto de la genisteína en la MPS III e informar a las familias de personas con MPS III de la nula relevancia clínica de la dosis baja de genisteína y la ausencia de datos sobre el impacto de la dosis alta. Esta información debe servir de base para que los padres puedan tomar una decisión informada e individualizada en relación con el uso de la genisteína.

2. Summary

Background

Genistein is a substrate reduction therapy proposed for the treatment of mucopolysaccharidosis type III (MPS III), or Sanfilippo disease.

Objectives

To assess the efficacy, safety and usefulness of genistein in patients with MPS III in order to evaluate its possible incorporation into the service portfolio of the Spanish National Health System (NHS).

Methods

Review of the scientific literature based on a pre-specified protocol and following standardized methodological guidelines. The findings were reported in accordance with the PRISMA statement. In January 2018, bibliographic databases, registers of ongoing studies and specific information sources were searched for rare diseases. Studies evaluating the effect of genistein at any dose and presentation, in individuals of any age with MPS III were included, without limitations on design. Two investigators independently selected the studies to be included in the review, and evaluated them critically using a risk of bias assessment tool specific for clinical trials and a methodological quality assessment tool for uncontrolled trials and observational studies. Descriptive data from the studies and the results for the outcomes of interest of the review were extracted. The findings of the review for the main outcomes of interest are compiled in Summary of Evidence tables, which also include a classification of the quality of the evidence. Finally, the conclusions regarding the inclusion of genistein in the Spanish NHS service portfolio are presented and current knowledge gaps are identified.

Results

The search retrieved 837 references, from which 10 studies were included (two randomized trials, six uncontrolled clinical trials, one uncontrolled observational study and one case report). The studies included a total of 162 individuals with a diagnosis of MPS III. Most studies evaluated a low dose of genistein (between 5 and 15 mg/kg/day) and only two administered a high dose of synthetic pure genistein (150 mg/kg/day). Duration of genistein treatment in the studies varied between six months and three years, and all studies assessed the results immediately after treatment.

Low doses of genistein showed improvements on neurocognitive scales of little or no clinical relevance after 12 months of treatment (very low quality of evidence, due to the methodological limitations of the studies and the imprecision of the results). A randomized clinical trial showed no difference on a behavioural scale (or on any of its subscales) between a dose of 10 mg/kg/day of genistein and placebo after six months of treatment. An extension of the study showed that patients treated with genistein presented improvements on the anxiety subscale after one year of follow-up (low quality of evidence, due to the imprecision of the results and their heterogeneity). Studies of low doses of genistein did not describe adverse effects (low quality of evidence, due to methodological limitations and imprecise results).

An uncontrolled clinical trial did not show differences on a disability scale when comparing the change in scores between baseline and after 12 months of treatment with high doses of genistein (very low quality of evidence, due to the methodological limitations of the studies and the imprecision of the results). This trial recorded only nine serious adverse events, of which only one was determined as possibly related to genistein. The majority of non-serious adverse events identified were attributed to the underlying disorder (low quality of evidence, due to the imprecision of the results).

Conclusions:

Low doses of genistein show no clinical relevance, while the data on high doses are insufficient. The consistently negative results for physiological variables with low doses of the treatment argue against the performance of further studies with these doses. The publication of the results of a randomized placebo-controlled clinical trial (EudraCT 2013-001479-18) testing the effects of a genistein dose of 150 mg/kg/day on the level of heparan sulfate in cerebrospinal fluid as the main variable is still pending. If the results of this study are negative, there would be no justification for continuing to investigate the possible benefits of the treatment. Even if the results were positive, additional studies would be needed to evaluate the impact of high doses on patient-important outcomes, such as behavioural or neurocognitive outcomes. Based on the data currently available in the literature, we do not support the inclusion of genistein in the Spanish NHS service portfolio. With regard to clinical practice, we conclude that health professionals should be aware of the limited evidence on the effect of genistein in MPS III; they should inform families of the lack of clinical relevance of low doses of genistein, and of the absence of data on the impact of high doses. This information should serve as a basis for parents to make an informed and individualized decision regarding its use.

3. Justificación

Este informe rápido de revisión busca identificar, valorar e integrar la información procedente de estudios observacionales o experimentales sobre la eficacia, seguridad y utilidad de la genisteína en pacientes con MPS III, con el fin de valorar la incorporación de la genisteína a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud.

4. Introducción

4.1 Antecedentes

La mucopolisacaridosis tipo III (MPS III) o enfermedad de Sanfilippo es una enfermedad rara hereditaria perteneciente al grupo de enfermedades de las mucopolisacaridosis. En la MPS III, debido a una alteración genética, el cuerpo no produce suficiente cantidad de las enzimas necesarias para descomponer las cadenas largas de moléculas de heparán sulfato, un tipo de glucosaminoglicanos (GAG, también denominados mucopolisacáridos). Como resultado, las moléculas se acumulan en las células y tejidos de distintas partes del cuerpo y causan diferentes problemas de salud. Existen cuatro tipos principales de MPS III (A, B, C y D), causadas por distintas deficiencias enzimáticas pero con similares características clínicas. Cada uno de ellos está causado por la deficiencia de una de las cuatro enzimas involucradas en la degradación del heparán sulfato. Generalmente, el subtipo A suele ser el más grave con un inicio más temprano y con mayor progresión sintomática.

La incidencia de MPS III se estima en 1 de cada 70.000 recién nacidos (rango 1 en 53.000 a 1 en 370.000), aunque las estimaciones varían entre las fuentes (1,2). Los subtipos IIIA y IIIB son los más comunes, con incidencias aproximadas de 1 en 100.000 nacimientos y 1 en 200.000 nacimientos, respectivamente. Las frecuencias son mucho menores para los tipos IIIC y IIID, con incidencias de aproximadamente 1 en 1,5 millones y 1 en 1 millón de nacimientos, respectivamente (1).

La característica principal de la MPS III es la grave afectación del Sistema Nervioso Central (SNC). Los primeros síntomas aparecen entre los 2 y los 6 años de edad, con un retraso en la adquisición de la marcha y el lenguaje. Frecuentemente se observan alteraciones del comportamiento (hiperquinesia, agresividad), leve fascies dismórfica y una leve hepatoesplenomegalia. La regresión neurológica ocurre entre los 6 y 10 años acompañada de un deterioro rápido de las habilidades adquiridas y alteraciones conductuales importantes, así como un empeoramiento de los episodios convulsivos y alteraciones del sueño. En la última etapa se produce un mayor deterioro físico por la falta de control muscular. Se produce un declive progresivo, primero se pierde el habla y posteriormente la movilidad de las piernas, y aparecen dificultades de deglución y respiratorias. Los niños hiperactivos se vuelven manejables, luego sedentarios y finalmente están encamados. El fallecimiento suele ocurrir en la adolescencia, y en muy menor frecuencia en las primeras décadas de vida adulta. La enfermedad se ve acompañada además por otras complicaciones, como hidrocefalia; diarrea recurrente o crónica; o ceguera e hipoacusia (3,4).

El único tratamiento disponible es sintomático para el control de las complicaciones derivadas de la enfermedad, pero sin prevenir el deterioro funcional. Sin embargo, se considera que determinadas terapias podrían modificar la historia natural de la enfermedad, en función del tipo de MPS y la severidad de presentación. La terapia enzimática sustitutiva (TES) está aprobada para otras modalidades de MPS, pero en la MPS III se considera una terapia experimental. Los ensayos de administración intratecal de TES en MPS IIIA fueron ineficaces, y los realizados en MPS IIIB están todavía en curso. Las limitaciones del TES en la MPS III tienen que ver con la dificultad de los fármacos para atravesar la barrera hematoencefálica (4). El trasplante de progenitores hematopoyéticos, realizado a partir de células de médula ósea de donante sano o células de cordón umbilical, ha mostrado cierta utilidad en la MPS I, que es una enfermedad de la misma familia que la MPS III; sin embargo, el trasplante está contraindicado en pacientes con MPS III, ya que no aporta ningún beneficio y no retrasa el deterioro mental, incluso en pacientes trasplantados presintomáticamente (5). Dos ensayos no controlados de fase I/II proporcionan datos preliminares de la terapia génica con genes SGSH y el NAGLU en combinación con trasplante de progenitores hematopoyéticos en 4 pacientes con MPS IIIA y 4 con IIIB, respectivamente (6,7). Estos estudios han mostrado la viabilidad del procedimiento, un perfil de seguridad aceptable, y unos resultados preliminares de eficacia prometedores que sugieren reducción del declive neurocognitivo asociado a la enfermedad. Un tercer ensayo no controlado fase I/II está en curso en 16 pacientes con MPS IIIA (8) .

Finalmente, la terapia de reducción de sustrato se basa en reducir la cantidad de GAG que no pueden ser degradados producidos por el cuerpo, y así evitar la acumulación de los mismos. Los tratamientos suelen ser orales y con moléculas pequeñas que pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Se han probado diferentes moléculas, de las cuales la genisteína ha sido la más estudiada. La genisteína es una isoflavona derivada de la soja que inhibe una tirosinkinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, cuya actividad en el receptor es necesaria para la síntesis de los GAGs.

La genisteína, como aglicona de la familia de los vegetales, se encuentra presente en plantas como la soja, el lúpulo o el trébol rojo. La genisteína está disponible en el mercado español en forma de suplemento alimentario (Fisiogen Genistina / Genisteína), bajo el marco legislativo de la Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN). El producto consiste en un extracto estandarizado de isoflavonas de soja

conteniendo genistina y genisteína. Genistina es la forma glicosada de la genisteína, y se metaboliza en genisteína mediante bacterias intestinales. Por ello, la farmacocinética de las isoflavonas de soja incluidas en el producto depende en gran medida de la flora bacteriana intestinal y varía según las características individuales. La genisteína también puede obtenerse en forma pura (*genistein aglycone*) elaborada sintéticamente, aunque no está autorizada su comercialización en nuestro medio. El 2 de abril de 2012, la Comisión Europea otorgó la designación de huérfano (EU / 3/12/980) a Axcentua Pharmaceuticals AB, Suecia, para la genisteína sal sódica dihidratada para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo III (síndrome de Sanfilippo)¹. Los medicamentos designados huérfanos son productos que aún se están investigando y se consideran para su designación como huérfanos en función de la actividad potencial. Una designación huérfana no es una autorización de comercialización. Como consecuencia, la demostración de la calidad, la seguridad y la eficacia de la genisteína sintética es necesaria antes de que pueda obtener la autorización de comercialización. La genisteína sintética se absorbe de forma más eficiente por el sistema digestivo porque no requiere bacterias intestinales para su metabolización.

Los primeros estudios de la eficacia de la genisteína en MPS III utilizaron el producto en forma de extracto que es la base de la presentación como suplemento alimentario. Una serie de casos en que se administraron dosis diarias de 5 mg/kg/día de genisteína a pacientes con MPS III mostró reducción en la eliminación de GAG, y mejoría en las funciones cognitivas y de conducta (9). Sin embargo, ni el seguimiento a largo plazo de esos pacientes, ni los resultados de estudios posteriores con dosis hasta 10 mg/kg/día corroboraron este beneficio inicial (10,11). Estos resultados llevaron a la hipótesis de que podían ser necesarias dosis orales más altas del producto, debido a la alta tasa de descomposición de la genisteína (glucoronidación) que presentan los humanos. Las dosis orales altas de fácil absorción permitirían obtener niveles plasmáticos equivalentes, y consecuentemente niveles altos del producto en el cerebro. En la actualidad, la disponibilidad de genisteína pura sintética permite diseñar estudios para evaluar la eficacia del tratamiento con genisteína a dosis altas (150 mg/kg/día) en pacientes con MPS III, basándose en la evidencia y los resultados preliminares de modelos animales y de laboratorio, así como un ensayo clínico no comparativo en personas con MPS III que ha mostrado la tolerabilidad y seguridad de estas dosis (12).

1 http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2012/04/human_orphan_001047.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

4.2 Objetivos

El objetivo principal del trabajo es evaluar la eficacia, la seguridad y la utilidad de la genisteína en pacientes con MPS III o síndrome de Sanfilippo con el fin de valorar la incorporación de la genisteína a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud:

4.3 Alcance

El ámbito de este informe son los estudios experimentales u observacionales de carácter terapéutico, en los que se administre genisteína en cualquier dosis a pacientes con MPS III de cualquier edad y subtipo (A, B, C o D), con cualquier objetivo (seguridad, eficacia) y en cualquier contexto (atención primaria o especializada, en hospitalización o ambulatorio). Se considerará cualquier tipo de administración de genisteína, tanto la administración en forma de complemento alimentario o extracto de planta medicinal, como la administración en forma de medicamento huérfano (genisteína sintética). Los resultados se organizarán en subgrupos de dosis bajas (5 a 15 mg/kg/día) y dosis altas (150 mg/kg/día) de genisteína. Las dosis bajas de genisteína corresponden a su administración como suplemento alimentario, y las dosis altas corresponden a su administración como medicamento huérfano).

Los desenlaces de especial interés se especifican en la sección 5.3, pero se recogerá la información de cualquier desenlace evaluado en los estudios identificados. No se fijarán restricciones metodológicas a los estudios en cuanto a fecha o idioma de publicación, diseño o periodo de seguimiento, ni en cuanto a carácter prospectivo o retrospectivo.

4.4 Aspectos no cubiertos

En este informe no se incluirán estudios centrados en los aspectos epidemiológicos, diagnósticos o pronósticos de la patología, ni revisiones de la literatura. El informe no incluirá estudios realizados en animales, estudios de modelización, ni trabajos de laboratorio sobre tejidos o líneas celulares.

4.5 Usuarios

Este informe elaborado para proporcionar información para la toma de decisiones va dirigido a los decisores. Como usuarios adicionales, los profesionales sanitarios, pacientes, familiares y cuidadores.

5. METODOLOGÍA

5.1 Marco conceptual

Este informe consiste en una revisión de la literatura científica basada en la evidencia. La propuesta de trabajo se planteó de acuerdo con las directrices metodológicas para la elaboración de revisiones sistemáticas recogidas en el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (13) y las directrices para la clasificación de la calidad de la evidencia del sistema GRADE (14). La descripción de los resultados de la revisión sistemática se ajustó a las directrices de la declaración PRISMA (15). La elaboración de la revisión siguió las indicaciones de la Guía para la Elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias (16). La revisión se desarrolló de acuerdo con un protocolo desarrollado previamente, y acordado con la agencia financiadora del informe (AQuAS).

5.2. Criterios de inclusión de estudios

La revisión de la literatura estableció criterios de inclusión de estudios amplios y pragmáticos, con el fin de garantizar la exhaustividad y completitud de la revisión. Se incluyeron todos aquellos estudios en los que se evaluara el efecto de la genistéina en cualquier dosis y formato de administración en personas de cualquier edad con MPS III, de cualquier subtipo. No se estableció ninguna limitación por diseño de estudio, pudiéndose incluir tanto estudios comparativos aleatorizados y no aleatorizados, y estudios no comparativos prospectivos y retrospectivos.

5.3 Desenlaces relevantes

Los desenlaces de interés para la revisión sistemática se organizaron en desenlaces primarios y secundarios a partir de trabajos de consenso publicados (17,18).

Desenlaces primarios

- Medición de neurocognición, preferiblemente mediante escalas cognitivas y adaptativas, evaluadas preferiblemente de forma longitudinal. Las escalas de preferencia por sus características y validez biométrica serán *Bayley Scales of Infant and Toddler Development - 3rd edition* (19), la *Kaufman Assessment Battery for Children - 2nd edition* (20) y la *Vineland Adaptive Behaviour Scale*. Adicionalmen-

te, se recogerá la información de cualquier otra escala reportada en los estudios.

- Mediciones de alteración del comportamiento, preferiblemente mediante la escala *Sanfilippo Behaviour Rating Scale* (21). También se considerará cualquier otra escala así como valoraciones por parte de los cuidadores.
- Tolerabilidad a la genisteína, y efectos adversos relacionados con la misma.

Desenlaces secundarios

- Escalas de calidad de vida y valoraciones auto-reportadas de calidad de vida del paciente y de sus cuidadores. No existen escalas específicas para la MPS III por lo que se considerará cualquier escala aplicada en los estudios.
- Concentraciones del GAG heparán sulfato o de los GAG totales, ya sea en orina o en sangre.
- Satisfacción y carga del cuidador / familia, tal como la hayan medido en los estudios.
- Resultados de neuroimagen.
- Análisis morfológico del pelo.

5.4 Búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica de estudios que evaluaran la eficacia o seguridad de la genisteína en MPS III se realizó en tres fuentes de información diferenciadas: bases de datos bibliográficos, registros de estudios en curso, y fuentes de información específicas sobre enfermedades raras. El listado resumido de bases de datos y recursos consultados, con el periodo y la fecha de búsqueda se presenta en la Tabla 1.

Para la búsqueda en las bases de datos bibliográficos, se diseñaron algoritmos de búsquedas específicos para cada uno de ellos. Se realizaron búsquedas en enero de 2018 en MEDLINE (mediante OVID y PubMed), CENTRAL (mediante The Cochrane Library) y EMBASE (mediante Ovid).

Se hizo una búsqueda específica de posibles estudios en curso en registros generales de estudios (WHO International Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials Register, ClinicalTrials.gov) y en un registro específico para enfermedades raras (Orphanet).

Finalmente, se buscaron estudios adicionales en instituciones, sociedades o asociaciones de enfermedades raras y del síndrome de Sanfilippo, como EURORDIS, o Genetic and Rare Diseases Information Center.

Las estrategias detalladas de búsqueda para cada fuente de información se presentan en el “Anexo A. Estrategias de búsquedas bibliográficas”. Los algoritmos de búsqueda se adaptaron a las especificaciones técnicas de cada uno de los buscadores (centrados en su vocabulario controlado o la localización de los términos de búsqueda). No se establecieron limitaciones temporales en la búsqueda.

5.5 Selección de trabajos

Se realizó el cribado de las referencias obtenidas de las búsquedas, para decidir su elegibilidad de acuerdo con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo del informe.

La tarea se completó en dos etapas. En primer lugar, un investigador realizó un cribado de los resultados de la búsqueda, a partir del título y resumen de los trabajos. En segundo lugar, dos investigadores independientes evaluaron la elegibilidad final de los estudios seleccionados en la primera fase, a partir de la lectura del texto completo. El proceso de elegibilidad se describe en un diagrama PRISMA de flujo de referencias (Figura 1). Los resultados de la búsqueda y selección de trabajos a incluir en la revisión se presentan en la sección “6.1 Resultados de la búsqueda”.

Tabla 1. Listado de fuentes bibliográficas consultadas.

| Bases de datos |
|--|
| <p>MEDLINE OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily and Ovid MEDLINE Periodo: 1946 to Present Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| <p>MEDLINE PubMed Periodo: 1946 to Present Fecha de búsqueda: 10/01/2018</p> |
| <p>EMBASE OVID Embase Periodo: 1974 to 2018 January 05 Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| <p>Cochrane Central Register of Controlled Trials The Cochrane Library Periodo: Issue 12 of 12, December 2017 Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| Registros de estudios |
| <p>WHO International Clinical Trials Registry Platform International Clinical Trials Registry Platform http://apps.who.int/trialsearch/ Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| <p>EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu genistein AND sanfilippo OR mucopolysaccharidosis Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| <p>ClinicalTrials.gov Fecha de búsqueda: 08/01/2018</p> |
| <p>orpha.net http://www.orpha.net Research and trials > Clinical Trials Fecha de búsqueda: 09/01/2018</p> |
| Fuentes de información específicas de enfermedades raras |
| <p>EURORDIS European Organisation for Rare Diseases www.eurordis.org Fecha de búsqueda: 09/01/2018</p> |
| <p>Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) National Institutes of Health (NIH) / National Human Genome Research Institute (NHGRI) https://rarediseases.info.nih.gov/ Fecha de búsqueda: 09/01/2018</p> |

5.6 Evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el informe a partir de la herramienta de valoración del riesgo de sesgo propuesta por la Colaboración Cochrane para la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados

(22), y la escala para evaluar la calidad metodológica del *Institute of Health Economics* (IHE) (Edmonton) desarrollada por Moga y colaboradores (23) en el caso de los estudios incluidos que no tenían grupo de comparación (ensayos no controlados). Dado que no se identificó ningún estudio comparativo no aleatorizado, no se aplicó la herramienta ROBINS-I (24) propuesta en el protocolo.

Además, de cada estudio se extrajeron los datos de todos aquellos aspectos relacionados con posibles fuentes de sesgo, de manera estructurada en formularios diseñados para este efecto, para permitir la descripción de sus características y su comparación. Se presenta una descripción de las características de los estudios incluidos y los resultados de la valoración de calidad metodológica en las secciones “6.2 Descripción de los estudios seleccionados” y “6.3 Riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos”

5.7 Análisis y presentación de los resultados de eficacia y seguridad

Debido a la gran variabilidad en los desenlaces evaluados y a la limitada información presentada por los trabajos, no fue posible analizar una síntesis estadística o metanálisis de los datos de los desenlaces de interés aportados por estudios incluidos, tal como planteó el protocolo de la revisión. Por este motivo los resultados se presentan de forma narrativa, organizados por desenlaces principales y secundarios. En cada desenlace se presenta de forma diferenciada los resultados correspondientes a dosis altas (genisteína pura sintética como medicamento huérfano) y dosis bajas (extractos como suplemento nutricional) de genisteína. Los resultados de los estudios incluidos se presentan en las secciones “6.4 Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces primarios” y “6.5 Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces secundarios”.

5.8 Evaluación de la calidad de la evidencia y tablas de síntesis de la evidencia

Se clasificó la calidad de la evidencia de los desenlaces de interés evaluados, aplicando las directrices del sistema GRADE (25,26). Para cada desenlace de interés se realizaron juicios explícitos, presentados en tablas de síntesis de resultados sobre la confianza o la certeza que se puede tener en los resultados de la literatura científica, considerando las limitaciones de los estudios, la inconsistencia e imprecisión de sus estimadores del efecto y su aplicabilidad de manera directa a la pregunta clínica de interés.

El sistema GRADE establece cuatro niveles de certeza de la evidencia que, en el contexto de una revisión sistemática, reflejan el grado de confianza que se tiene en que las estimaciones del efecto (incluidas la exactitud de la prueba y las asociaciones) sean correctas. Los niveles adaptados al objetivo de este informe son:

- Certeza alta (*High certainty*): Tenemos mucha confianza en que el efecto real de la genisteína se aproxima a la estimación derivada de los resultados de la literatura.
- Certeza moderada (*Moderate certainty*): Tenemos una confianza moderada en los resultados; es probable que el efecto real de la genisteína se aproxime a la estimación derivada de la literatura, pero existe la posibilidad de que sea considerablemente diferente.
- Certeza baja (*Low certainty*): La confianza en la estimación del efecto es reducida; el efecto real de la genisteína puede ser considerablemente diferente a la estimación derivada de la literatura.
- Certeza muy baja (*Very low certainty*): Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto; es probable que el efecto real de la genisteína sea considerablemente diferente a la estimación derivada de la literatura.

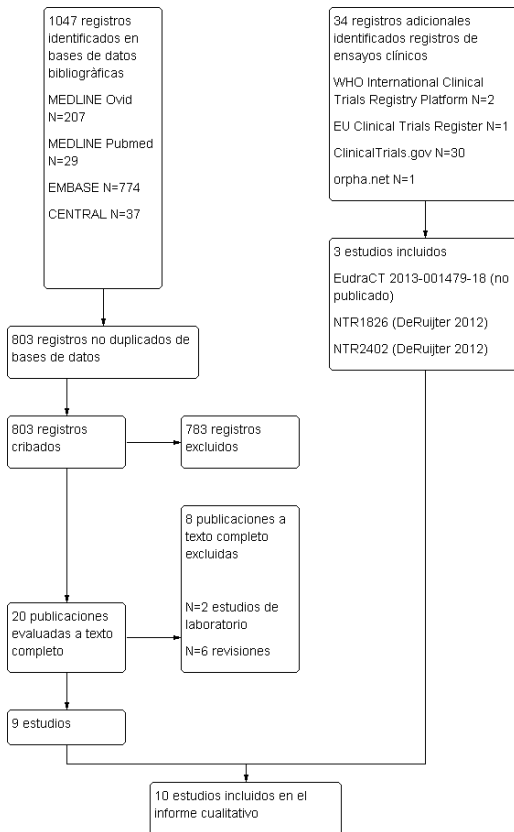
De acuerdo con los hallazgos de la revisión y la valoración de la calidad de la evidencia para los desenlaces de interés se construyó una tabla de síntesis de la evidencia (26) adaptada a la presentación descriptiva de los resultados obtenidos en los estudios incluidos puesto que no se pudo realizar una síntesis estadística o metanálisis de los datos. Las tablas de síntesis de la evidencia se han desarrollado con la aplicación on-line Guideline Development Tool, utilizando el formato pre-establecido para síntesis narrativas (27). Las tablas de síntesis de la evidencia se presentan en la sección “6.6 Valoración de la calidad de la evidencia y tablas de síntesis de la evidencia”. La discusión e interpretación de los resultados de eficacia y seguridad de la genisteína en MPS III se presenta en la sección “7. Discusión de la eficacia y seguridad”, y las conclusiones que pueden derivarse de dicha discusión se presentan en la sección “8. Conclusiones de la revisión de eficacia y seguridad”. El informe finaliza con las conclusiones derivadas de dicha discusión junto a la especificación de lagunas de evidencia identificadas. Ante nuevas evidencias, será necesario revisar y analizar la nueva información relevante, construir el marco GRADE (EtD) y someterlo a la consideración de un panel de expertos que formulen recomendaciones que mantengan o modifiquen las conclusiones del presente informe sobre no inclusión de la genisteína en la cartera común de servicios del SNS español (28).

6. Resultados

6.1 Resultados de la búsqueda

Los resultados de las búsquedas por base de datos y registro de estudios se presentan en el Anexo A “Estrategias de búsquedas bibliográficas”. Las búsquedas en bases de datos bibliográficas identificaron 803 referencias no duplicadas, de las cuales 783 fueron descartadas en base al título y resumen. Se revisaron los textos completos de 20 publicaciones, de las cuales se excluyeron 8 trabajos por ser revisiones (29-34) o estudios de laboratorio (35, 36) (Anexo B “Estudios excluidos”). Finalmente, se seleccionaron 9 publicaciones correspondientes a 9 estudios (9,10,11,12,37,38,39,40,41). La búsqueda en registros de ensayos clínicos permitió identificar un estudio adicional cuyos resultados todavía no han sido publicados (42).

Figura 1. Flujo de referencias bibliográficas



6.2 Descripción de los estudios seleccionados

Se han incluido 10 estudios en el informe. Los estudios se describen de forma sintética en la Tabla 2 y de forma detallada en el Anexo C “Tablas descriptivas de los estudios incluidos en el informe”.

Por diseño, dos de los estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (10-42), seis son ensayos no controlados (9-12, 38-40), uno es un estudio observacional no controlado (37), y el último es un reporte de caso (41). Nueve de los estudios están finalizados y publicados, de los cuales siete como texto completo y dos como resumen de congreso (37-41). El último trabajo es un ECA de diseño cruzado todavía no publicado (42).

La mayoría de los estudios solo requerían un diagnóstico de MPS III para incluir a los participantes. Los dos ECA tienen por criterio de inclusión que los participantes puedan caminar de forma independiente; en el ECA de Ruijter y colaboradores, además deben poder comunicarse con sonidos (10). La mayoría de los estudios incluyeron niños y adolescentes (rango 1 a 19 años), excepto un estudio realizado específicamente en niños (38) y un estudio que incluyó niños, jóvenes y adultos (10). Los estudios incluyeron un total de 162 pacientes, de los cuales 57 correspondían a los subtipos MPS III-MPS IIIA, 35 a MPS III-MPS IIIB, 19 a MPS III-MPS IIIC y 1 a MPS III-MPS IIID. El tamaño de los ensayos aleatorizados fue de 24 y 30 participantes, y el de los ensayos no controlados fue de 6 a 35 participantes (mediana 10). Los participantes estaban equilibrados por género, con un 57,3% de mujeres. La mayoría de los estudios proporcionaron poca información descriptiva de los participantes, como la edad al diagnóstico o el grado de discapacidad o funcionalidad al ingreso. Un ensayo no controlado describe a sus participantes como moderadamente afectados en promedio (promedio de 9,26 en la escala de síntomas) (11).

Todos los estudios se llevaron a cabo en Europa (Polonia, Holanda, España, Reino Unido, República Checa y Portugal), excepto 2 (EUA, India).

Por dosis, ocho trabajos administraron dosis bajas de genisteína entre los 5 y los 15 mg/kg/día (9,10,11,37,38,39,40,41), que corresponden a presentación de genisteína como suplemento alimentario, y dos trabajos administraron dosis altas de 150 mg/kg/día de genisteína (12,42), correspondiente a la presentación de genisteína como medicamento huérfano.

De los ocho estudios que evaluaron dosis bajas, un ECA y cinco ensayos no controlados (9,10,11,38,39,40) administraron el tratamiento en forma de suplemento alimentario mediante tabletas de SE-2000 o Soyfem, elaborada por la empresa Biofarm (Pozna, Polonia). Las dosis variaron entre los 5 y

los 15 mg/kg/día, administradas de forma fraccionada en tabletas (vía oral). El número de tabletas se calculó para contener la dosis deseada de genistina y genisteína, ajustando al alza a tableta completa en algunos casos. Por otra parte, en uno de los dos estudios publicados en forma de resumen de congreso se reporta la administración de genisteína natural en dosis de 5 a 15 mg/kg/día aunque no se especifica el producto comercial administrado (37), y en el otro resumen se administra una dosis de 10 mg/kg/día de genisteína, probablemente como extracto de isoflavona (41).

Tabla 2. Resumen de las principales características de los estudios incluidos

| Estudio | N | País | Diseño | Subtipos | Tipo | Dosis | Objetivo principal |
|----------------------|----|-----------------|---|--|-----------|---------------------------------|---|
| GENiSIS 2013 (42) | 24 | UK | ECA paralelo doble ciego controlado con placebo | No informado | Sintética | 150 mg/kg/día | Niveles de HS en líquido cerebroespinal |
| Kim 2013 (12) | 22 | USA | Ensayo clínico abierto no controlado | No informado | Sintética | 150 mg/kg/día | Seguridad |
| De Ruijter 2010 (10) | 30 | Holanda | ECA cruzado doble ciego controlado con placebo | 13 MPS IIIA 9 MPS IIIB 8 MPS IIIC | Extracto | 10 mg/kg/día | Niveles de GAG y HS urinarios |
| Delgadillo 2011 (11) | 19 | España | Ensayo clínico abierto no controlado | 11 MPS IIIA 2 MPS IIIB 6 MPS IIIC | Extracto | 5 mg/kg/día | Discapacidad |
| Jalan 2016 (37) | 7 | India | Observacional prospectivo abierto no controlado | 2 MPS IIIB 1 MPS IIIC 1 MPS IIID | Extracto | 5mg aumentado a 10-15 mg/kg/día | Niveles de GAG y HS urinarios |
| Malinova 2012 (38) | 6 | República Checa | Ensayo clínico abierto no controlado | 5 MPS IIIA 1 MPS IIIB | Extracto | 5 mg aumentado a 15 mg/kg/día | Niveles de GAG y morfología del pelo |
| Narajczyk 2012 (39) | 35 | Polonia | Ensayo clínico abierto no controlado | 17 MPS IIIA 14 MPS IIIB 4 MPS IIIC | Extracto | 5 o 15 mg/kg/día | Morfología del pelo |
| Piotrowska 2008 (9) | 10 | Polonia | Ensayo clínico abierto no controlado | 5 MPS IIIA 5 MPS IIIB | Extracto | 5 mg/kg/día | Niveles de GAG urinarios |
| Piotrowska 2011 (40) | 8 | Polonia | Ensayo clínico abierto no controlado | 6 MPS IIIA 2 MPS IIIB | Extracto | 5 mg/kg/día | Función neurocognitiva |
| Sequeira 2011 (41) | 1 | Portugal | Reporte de 1 caso | 1 MPS IIIC | Extracto | 10 mg/kg/día | Niveles de GAG y HS urinarios |

ECA: Ensayo clínico aleatorizado. HS: Heparán sulfato. GAGs: Glucosaminoglicanos.

Los dos estudios que administraron dosis altas administraron genisteína pura sintética de grado nutricional, manufacturada por DSM Nutritional (Kaiseraugst, Suiza). La dosis total de 150 mg/kg/día se repartió en 3 tomas administradas con comida o bebida (12,42).

La duración del tratamiento con genisteína en los estudios incluidos fue variable, entre los 6 meses y los 3 años, y en todos los estudios se evaluaron los desenlaces inmediatamente después de la intervención. Dos trabajos evaluaron a los 56 meses (10,41), cuatro al año (9,11,39,42), dos entre uno y dos años (12,38) y un único trabajo a los 3 años (40). El reporte de un caso no especificó la duración de la intervención (37).

6.3 Riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios incluidos

El riesgo de sesgo del ECA De Ruijter y colaboradores (10) se presenta en la Tabla 3. El estudio presenta un bajo riesgo de sesgo de selección, realización, evaluación y reporte. Solo se identifica un posible riesgo debido al diseño cruzado del mismo, la adecuación del cual no ha sido justificada suficientemente por los autores.

Tabla 3. Resumen de la valoración del riesgo de sesgo del ensayo aleatorizado De Ruijter 2012 (10)

| Sesgo | Evaluación |
|---|-------------------|
| Generación de la secuencia aleatoria | Bajo riesgo |
| Ocultamiento de la asignación aleatoria | Bajo riesgo |
| Enmascaramiento de participantes y personal | Bajo riesgo |
| Enmascaramiento en la evaluación de desenlaces | Bajo riesgo |
| Pérdidas de seguimiento | Bajo riesgo |
| Informe selectivo de datos | Bajo riesgo |
| Otros sesgos relacionados con el diseño cruzado | Riesgo poco claro |

Los resultados de evaluación de la calidad metodológica de los ensayos no controlados se presentan de forma resumida en la Tabla 4 y de forma detallada en el Anexo D “Evaluaciones de calidad de los estudios incluidos en el informe”.

Estos estudios proporcionan resultados sensiblemente sujetos a sesgos debido principalmente a su diseño no controlado. La valoración de la calidad realizada con una escala específica identifica otras lagunas importantes en el diseño y reporte de estos estudios.

- Los ensayos presentan limitaciones en la selección y descripción de los participantes, con un insuficiente reporte del reclutamiento (reclutamiento consecutivo o no, criterios de inclusión y exclusión, carácter multicéntrico o unicéntrico) y de las características de los participantes (insuficiente descripción de la muestra que no permite valorar si los participantes estaban en una misma fase de la enfermedad, o con similar nivel de afectación).
- A nivel de intervención y co-intervenciones, se describe adecuadamente la intervención administrada, pero no se menciona la existencia o no de co-intervenciones administradas por los promotores del estudio o por las propias familias. Debido a que los tratamientos disponibles para la MPS III son para control de síntomas, se ha considerado que la falta de información sobre co-intervenciones no tiene impacto en los estudios que se centran en los niveles de GAG o HS o en la morfología del pelo, pero sí en aquellos estudios que tienen por objetivo principal desenlaces neurocognitivos o de comportamiento, que podrían verse afectados por los tratamientos sintomáticos más usuales como la melatonina.
- La descripción de las medidas de resultado es, en general, adecuada, tanto en los desenlaces evaluados como los instrumentos de evaluación y el momento temporal de la valoración.
- El análisis estadístico suele estar insuficientemente descrito, aunque en algunos casos podría reproducirse dado que se presentan datos individuales de los pacientes.
- Los resultados y conclusiones se reportan adecuadamente, con información específica del seguimiento, pérdidas de pacientes y efectos adversos observados en los participantes. Se observan limitaciones en la presentación de resultados numéricos, que a menudo se presentan solo como gráficos o sin estimaciones de la variabilidad.
- Las fuentes de financiación y posibles conflictos de interés se han descrito adecuadamente en la mitad de los trabajos.

Tabla 4. Resumen de las valoraciones de calidad de los ensayos no controlados incluidos

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Kim 2013 (12) | Jalan 2016 (37) | Malinová 2012 (38) | Narajczyk 2012 (39) | Delgado 2011 (11) | Piotrowska 2008 (9) | Piotrowska 2011 (40) |
|---|---------------|-----------------|--------------------|---------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
| Objetivo del estudio | | | | | | | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/ objetivo? | Sí | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Población de estudio | | | | | | | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Parcial | No | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial | Parcial | Parcial | Parcial | Parcial | Parcial | Parcial |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | NR | NR | NR | NR | NR | NR | NR |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | NR | NR | NR | No | No | No | No |
| Intervención y co-intervención | | | | | | | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Sí | Sí | Parcial | Sí | Parcial | Parcial | No |
| Medidas de desenlace | | | | | | | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| (continúa) | | | | | | | |

| | Kim 2013 (12) | Jalan 2016 (37) | Malinová 2012 (38) | Narajczyk 2012 (39) | Delgadillo 2011 (11) | Piotrowska 2008 (9) | Piotrowska 2011 (40) |
|---|------------------|--------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Análisis estadístico | | | | | | | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | No | NR | No | Parcial | Sí | Sí | No |
| Resultados y conclusiones | | | | | | | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí | NR | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | NR | NR | NR | Sí | Sí | NR | NR |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí | Parcial | Sí | Parcial | Sí | Sí | Sí |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | | | | | | | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y la fuentes de financiación? | Parcial | NR | Parcial | Sí | NR | Sí | Sí |

NR: No reportado

6.4 Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces primarios

Neurocognición

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

En un ensayo piloto con dosis de 5 mg/kg/día (9), se observa una mejoría estadísticamente significativa en la escala Brief Assessment Examination (BAE) a los 12 meses en 8 de los 10 participantes, en un rango de 2-6 puntos (rango 0 a 52; p valor 0,012; 10 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18).

Un ensayo posterior con dosis de 5 mg/kg/día (40) en 8 participantes, de los cuales 5 pertenecen al estudio piloto, explora los cambios a los 12 y 36 meses respecto el basal (8 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 11/18). En 4 participantes se observa un incremento significativo (en 2-8 puntos) en la escala BAE a lo largo del primer y segundo año de tratamiento. En 3 participantes se observa una mejora temporal el primer año y posterior vuelta a la situación basal, con cambios significativos (2-4 puntos) en el BAE. Finalmente, un paciente con alta puntuación de BAE muestra una situación estable durante los tres años.

Situación clínica y síntomas

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

En el ECA a doble ciego (10), no se observaron diferencias entre genisteína a dosis de 10 mg/kg/día o placebo en la puntuación total de comportamiento del Questionnaire on Development and Behavior a los 6 meses (media grupo placebo: -5,9; media grupo genisteína: -2,2; $p=0,25$; 29 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Tampoco se observaron diferencias en ninguna de las 5 subescalas. En el periodo de extensión, se observaron mejoras en la sub-escala de ansiedad de los participantes tratados con genisteína durante 12 meses ($p=0,04$).

En un ensayo con dosis de 5 mg/kg/día (11), se evaluó una escala de síntomas y calidad de vida y una escala de discapacidad a los 12 meses de tratamiento (19 pacientes; puntuación de calidad en la escala IHE 12/18). Se observó un empeoramiento significativo en los valores de discapacidad total (p valor 0.012), con un 74% (14/19) de los pacientes mostrando deterioro y el resto de los pacientes sin presentar diferencias.

En un ensayo con dosis iniciales de 5 mg/kg/día que se escalaban a 10-15 mg/kg/día (37), se reportó una disminución de la hiperactividad y las infecciones respiratorias (5 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 3/18).

En un ensayo con dosis iniciales de 10 mg/kg/día que se aumentan individualmente a 15 mg/kg/día (38), se observó una mejoría clínica en todos los pacientes a los 12-15 meses. La mejoría fue muy variable, incluyendo inhibición de la regresión del desarrollo, mejoras en la comunicación, reducción de la hiperactividad o mejora del sueño. En 4 de los 6 pacientes esta mejoría solo se observó al aumentar la dosis hasta 15 mg/kg/día.

Dosis altas (150 mg/kg/día)

Un ensayo no controlado (12) evaluó la escala de discapacidad específica para la MPS III Four-Point Scoring System a los 12 meses de tratamiento, sin detectarse diferencias respecto a la situación basal (18 participantes; pun-

tuación de calidad en la escala IHE 10/18). Dos participantes mostraron una disminución de solo un punto y el resto no modificaron sus puntuaciones.

Efectos adversos

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

Un ensayo aleatorizado y seis ensayos no controlados (9,10, 11, 37, 38, 39, 40) evaluaron este desenlace. Ninguno de los estudios reportó efectos adversos en ningún participante.

Dosis altas (150 mg/kg/día)

Un ensayo no controlado (12) de calidad 10/18 (puntuación de calidad en la escala IHE) tenía por objetivo principal evaluar la seguridad de la genisteína a dosis altas. En este estudio se reportan los efectos adversos graves y no graves observados en 22 participantes con MPS II y MPS III. El método de recogida de la información fue por examen físico (al inicio del estudio y al menos cada 12 meses); historial médico y evaluación de eventos adversos mediante entrevista personal o telefónica (cada 3 meses); estudios de laboratorio (al inicio y cada 3 meses).

Eventos adversos graves: 9, 8 de los cuales se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento. El único evento adverso grave posiblemente relacionado con la genisteína fue una trombosis venosa profunda bilateral en una mujer de 20 años con MPS III. Eventos adversos no graves: la mayoría se consideraron asociados con el trastorno subyacente. Solo dos pacientes (ambos con MPS II) tuvieron un desarrollo mamario Tanner II no atribuible al trastorno MPS subyacente y posiblemente asociado con la genisteína.

6.5 Resultados de eficacia y seguridad: desenlaces secundarios

Niveles urinarios de GAG totales

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

Un ensayo controlado, dos ensayos no controlados y un reporte de un caso proporcionan datos sobre niveles urinarios de GAG totales.

En el ECA a doble ciego (10), no se observan diferencias significativas en la excreción urinaria de GAG a los 6 meses de tratamiento a dosis de 10 mg/kg/día comparado con placebo (diferencia de pendientes = -0,61 GAG/mmol de creatinina/mes; IC 95% -1,88 a 0,65; p valor 0,34; 30 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Aunque el grupo tratado con genisteína presenta una disminución significativa de excreción a los 6 y 12 meses de tratamiento

(pendiente -0,68 mg; $p=0,02$), la reducción absoluta alcanzada es pequeña y a nivel de los pacientes no tratados.

En un ensayo con dosis de 5 mg/kg/día (11), los valores de GAG en orina fueron consistentemente altos en todos los pacientes, y no se demostró ninguna reducción en su excreción a los 12 meses (19 pacientes; puntuación de calidad en la escala IHE 12/18).

En un ensayo con dosis iniciales de 10 mg/kg/día que se aumentan individualmente a 15 mg/kg/día (38), se produjo una disminución estadísticamente significativa en el nivel de GAG en todos los pacientes durante el periodo de dosis de 10 mg/kg/día, pero sin llegar a niveles normales en ningún participante (6 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18). Con el aumento de dosis a 15 mg/kg/día no se observaron beneficios adicionales sino que, inexplicablemente, en 3 pacientes los niveles urinarios de GAG aumentaron.

Un reporte de un caso con MPS IIIC tratado con dosis de 10 mg/kg/día (41) informa una disminución significativa de los niveles de GAG y heparán sulfato en la orina a los 3 meses, que sin embargo no se mantuvo en la evaluación a los 6 meses.

Dosis altas (150 mg/kg/día)

En el ensayo no controlado realizado con dosis altas (12), no se observaron diferencias significativas en los niveles de GAG totales en orina entre el momento basal y los 12 meses (22 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18). Los participantes con MPS III que eran genisteína-naives tampoco mostraron diferencias.

Niveles urinarios de HS

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

En el ECA a doble ciego (10), no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones urinarias de HS entre los dos tratamientos a los 6 meses de tratamiento a dosis de 10 mg/kg/día comparado con placebo (diferencia de pendientes = -0,11 mg/mmol creatinina/mes; IC 95%: -0,49 a 0,28; p valor 0,59; 30 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Aunque el grupo tratado con genisteína presenta disminuciones de excreción a los 6 y 12 meses de tratamiento, estas no son relevantes ni estadísticamente significativas.

En un ensayo piloto con dosis de 5 mg/kg/día (9), se observa una reducción estadísticamente significativa de los niveles de urinarios de HS a los 12 meses

en 7 de los 10 participantes, en un rango de 4-20 mg/gramo de creatinina (p valor 0.028; 10 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18).

En un ensayo con dosis iniciales de 5 mg/kg/día que se escalaban a 10-15 mg/kg/día (37), se reportaron disminuciones de la excreción de HS en todos los pacientes (5 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 3/18).

Análisis morfológico del pelo

Dosis bajas (5-15 mg/kg/día)

En el ECA a doble ciego (10), no se observaron diferencias en los cambios de la morfología del cabello a los 6 meses de tratamiento con genisteína a dosis de 10 mg/kg/día o placebo (mediana grupo placebo: -0,5; mediana grupo genisteína: -0,33; escala semicuantitativa de rango 0 a 5; p valor 0,42; 29 participantes; riesgo de sesgo poco claro).

En un ensayo con dosis iniciales de 5 mg/kg/día que se escalaban a 10-15 mg/kg/día (37), se reportó una gran mejora en la textura del cabello en todos los pacientes (5 participantes; puntuación de calidad en la escala HS3/18).

En un ensayo con dosis de 5 mg/kg/día (11), la morfología capilar se analizó en 15 pacientes (74%) a los 12 meses, y mejoró significativamente en 13 de ellos (cambios de 1 a 3 puntos; escala semicuantitativa de rango 0 a 5; 15 pacientes; puntuación de calidad en la escala IHE 12/18). Los dos pacientes restantes no presentaban afectaciones morfológicas del pelo en ninguna de las dos valoraciones.

En un ensayo piloto con dosis de 5 mg/kg/día (9), se observa una mejoría estadísticamente significativa de morfología del pelo a los 12 meses en 8 de los 10 participantes, en un rango de 1-2 puntos (escala semicuantitativa de rango 0 a 5; p valor 0,012; 10 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18).

En un ensayo con dosis de 5 y de 15 mg/kg/día (39), se observan cambios estadísticamente significativos en la morfología del pelo a los 12 meses respecto a la puntuación basal en los dos grupos de dosis (cambio medio inferior a 1 en los dos grupos; escala semicuantitativa de rango 0 a 5; 35 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 11/18).

En un ensayo con dosis iniciales de 10 mg/kg/día que se aumentan individualmente a 15 mg/kg/día (38), se observó una mejoría en la morfología del cabello en 3 de los 6 pacientes durante el periodo de dosis de 10 mg/kg/día. Al aumentar la dosis a 15 mg/kg/día, la morfología del cabello mejoró significativamente y alcanzó el valor normal en todos los pacientes (6 participantes; puntuación de calidad en la escala IHE 10/18).

6.6 Valoración de la calidad de la evidencia y tablas de síntesis de la evidencia

A continuación se presentan tablas de síntesis de la evidencia para cada nivel de dosis estudiado, con una descripción del volumen de evidencia y resultados obtenidos, y una valoración estructurada del nivel de evidencia alcanzado. En la Tabla 5 se presenta la síntesis de la evidencia disponible para dosis de genisteína de 5 a 15 mg/kg/día. En la Tabla 6 se presenta la síntesis de la evidencia disponible para dosis de genisteína de 150 mg/kg/día.

La calidad de la evidencia para el tratamiento con genisteína a dosis bajas de 5 a 15 mg/kg/día es de calidad muy baja para los desenlaces de neurocognición, y moderada para el resto de desenlaces. Los resultados de neurocognición presentan limitaciones metodológicas por estar basados en datos de dos ensayos no controlados, que por diseño están sujetos a posibles sesgos metodológicos, y también son imprecisos debido al bajo tamaño muestral considerado, que no permite descartar o confirmar efectos clínicamente relevantes. En el resto de los desenlaces, la evidencia no tiene limitaciones metodológicas, dado que parte de un estudio aleatorizado de bajo riesgo de sesgo, pero sí se observa imprecisión en los resultados, de nuevo por el pequeño tamaño muestral.

La calidad de la evidencia para el tratamiento con genisteína a dosis altas de 150 mg/kg/día es de calidad baja o muy baja. La evidencia presenta limitaciones metodológicas debidas a que solo se dispone de datos de un ensayo no controlado, que por diseño está sujeto a posibles sesgos metodológicos. La evidencia también es imprecisa debido a que el tamaño muestral del estudio es tan solo de 18 participantes. Sin embargo, no se observan limitaciones metodológicas en la evidencia de seguridad, dado que el estudio estaba específicamente diseñado para evaluar este desenlace en el periodo considerado.

Tabla 5. Síntesis de la evidencia en genisteína a dosis de 5 a 15 mg/kg/día en MPS III

| Genisteína en MPS III (dosis 5 a 15 mg/kg/día) | | | |
|--|---|----------------------------------|---------------------------------|
| Población: MPS III Intervención: Genisteína (5 a 15 mg/kg/día) Comparador: Placebo | | | |
| Desenlaces | Impacto | Nº de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
| Neurocognición Valorado mediante cuestionario o BAE Seguimiento: rango 12 a 36 meses | Se detectan mejoras de poca o nula relevancia clínica en las escalas neurocognitivas a los 12 meses de tratamiento. | 13 (2 ensayos no controlados) | ⊕○○○ VERY LOW ^{a,b} |

continúa

| Desenlaces | Impacto | N° de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
|---|--|---|---------------------------------|
| Situación clínica y síntomas Valorado mediante diversas escalas y cuestionarios Seguimiento: rango 6 a 12 meses | En el ECA no se observaron diferencias entre genisteína a dosis de 10 mg/kg/día o placebo en la puntuación total de comportamiento del Questionnaire on Development and Behavior (VOG) a los 6 meses (media grupo placebo: -5,9; media grupo genisteína: -2,2; p=0,25; 29 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Tampoco se observaron diferencias en ninguna de las 5 subescalas. En el periodo de extensión, se observaron mejoras en la sub-escala de ansiedad de los participantes tratados con genisteína durante 12 meses (p=0,04). | 60 (1 ECA, 3 ensayos no controlados) | ⊕⊕○○ LOW ^{b,c} |
| Efectos adversos Valorado mediante auto-reporte de los cuidadores Seguimiento: rango 6 a 36 meses | Ninguno de los estudios reportó efectos adversos en dosis de 5 a 15 mg/kg/día. | 95 (1 ECA, 5 ensayos no controlados, 1 reporte de un caso) | ⊕⊕○○ LOW ^{b,d} |
| Niveles urinarios de GAG totales Valorado mediante análisis bioquímico Seguimiento: rango 6 a 12 meses | En el ECA no se observan diferencias significativas en la excreción urinaria de GAG a los 6 meses de tratamiento a dosis de 10 mg/kg/día comparado con placebo (diferencia de pendientes = -0,61 GAG/mmol de creatinina/mes; IC 95% -1,88 a 0,65; p valor 0,34; 30 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Aunque el grupo tratado con genisteína presenta una disminución significativa de excreción a los 6 y 12 meses de tratamiento (pendiente -0,68 mg; p=0,02), la reducción absoluta alcanzada es pequeña y a nivel de los pacientes no tratados. | 60 (1 ECA, 3 ensayos no controlados) | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^b |

continúa

| Desenlaces | Impacto | Nº de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
|---|---|---|---------------------------------|
| Niveles urinarios de heparán sulfato (HS) Valorado mediante análisis bioquímico Seguimiento: rango 6 a 12 meses | En el ECA no se observan diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones urinarias de HS entre los dos tratamientos a los 6 meses de tratamiento a dosis de 10 mg/kg/día comparado con placebo (diferencia de pendientes =-0,11 mg/mmol creatinina/mes; IC 95%: -0,49 a 0,28; p valor 0,59; 30 participantes; riesgo de sesgo poco claro). Aunque el grupo tratado con genisteína presenta disminuciones de excreción a los 6 y 12 meses de tratamiento, estas no son relevantes ni estadísticamente significativas. | 45 (1 ECA, 2 ensayos no controlados) | ⊕⊕⊕○ MODERATE ^b |

Notas:

- Limitación metodológica debida a ser ensayos no controlados con puntuaciones de 10-11 sobre 18 en la escala IHE;
- Limitación por imprecisión debida al tamaño muestral muy reducido;
- Limitación por inconsistencia debida a la heterogeneidad en los resultados a corto y largo plazo, y entre los ensayos;
- Limitación metodológica debida a que los estudios no proporcionan información detallada de cómo se han recogido los efectos adversos, o de la completitud del proceso;

Tabla 6. Síntesis de la evidencia en genisteína a dosis de 150 mg/kg/día en MPS III

| Genisteína en MPS III (dosis 150 mg/kg/día) | | | |
|--|--|--------------------------------|---------------------------------|
| Población: MPS III Intervención: Genisteína (150 mg/kg/día) Comparador: Sin comparador | | | |
| Desenlaces | Impacto | Nº de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
| Neurocognición - no medido | | - | - |
| Situación clínica y síntomas Valorado mediante Four-Point Scoring System (FPSS) (rango 0=sin discapacidad a 9=máxima discapacidad) Seguimiento: 12 meses | No se detectaron diferencias respecto a la situación basal en la escala de discapacidad FPSS a los 12 meses de tratamiento. Dos participantes mostraron una disminución de solo un punto y el resto no modificaron sus puntuaciones. | 18 (1 ensayo no controlado) | ⊕○○○ VERY LOW ^{a,b} |

| Genisteína en MPS III (dosis 150 mg/kg/día) | | | |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Población: MPS III Intervención: Genisteína (150 mg/kg/día) Comparador: Sin comparador | | | |
| Desenlaces | Impacto | Nº de participantes (estudios) | Certeza de la evidencia (GRADE) |
| Efectos adversos Valorado mediante examen físico, historial médico y entrevista personal o telefónica Seguimiento: 12 meses | Se observaron 9 eventos adversos graves, 8 de los cuales se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento. El único evento adverso grave posiblemente relacionado con la genisteína fue una trombosis venosa profunda bilateral en una mujer de 20 años con MPS III. Eventos adversos no graves: la mayoría se consideraron asociados con el trastorno subyacente. Solo dos pacientes (ambos con MPS II) tuvieron un desarrollo mamario Tanner II no atribuible al trastorno MPS subyacente y posiblemente asociado con la genisteína. | 18 (1 ensayo no controlado) | ⊕⊕○○ LOW ^{b,c} |
| Niveles urinarios de GAG totales Valorado mediante análisis bioquímico Seguimiento: 12 meses | No se observaron diferencias significativas respecto a los niveles basales en los niveles de GAG urinario a los 12 meses. Tampoco se observaron diferencias en el análisis restringido a los participantes con MPS III que eran genisteína-naives. | 18 (1 ensayo no controlado) | ⊕○○○ VERY LOW ^{a,b} |
| Niveles urinarios de heparán sulfato - no medido | | - | - |

Notas:

- Limitación metodológica debido a ser un ensayo no controlado con puntuación 10/18 en la escala IHE;
- Limitación por imprecisión debida al tamaño muestral muy reducido (18 participantes);
- A pesar de tener una puntuación 10/18 en la escala IHE, el estudio estaba correctamente diseñado para identificar efectos adversos relacionados con la genisteína en el periodo considerado;

7. Discusión de la eficacia y seguridad

Este informe rápido de revisión ha identificado evidencia limitada sobre el efecto de la genisteína en la MPS III. El tratamiento con genisteína a dosis de 5 a 15 mg/kg/día para la MPS III tiene un efecto clínicamente nulo, y no se han reportado efectos adversos asociados a su administración durante un periodo de entre uno y tres años. El tratamiento a dosis de 150 mg/kg/día no ha sido suficientemente estudiado todavía, y hasta que no se disponga de los resultados del ensayo actualmente en curso no se podrán establecer conclusiones específicas.

Este informe ha identificado una evidencia mínima sobre los desenlaces relevantes para los pacientes de neurocognición y comportamiento; sin embargo, hay un volumen mayor de evidencia sobre los niveles excretados de GAG y HS. El consenso más reciente sobre cuáles son las medidas de resultados y los instrumentos de medida que deberían utilizarse en los ensayos en MPS III recomienda que se priorice la evaluación del efecto neurológico de la enfermedad, y sus manifestaciones cognitivas y de comportamiento, por encima de los biomarcadores basados en mediciones de heparán sulfato (HS) (17). También existe consenso en la conveniencia de priorizar la valoración de la calidad de vida, pero se destaca la ausencia de medidas de calidad de vida específicas para esta patología, o que sean sensibles a las características específicas de la patología. Como vías de trabajo en este ámbito, el siguiente paso debería ser la creación de un conjunto esencial de desenlaces (*'core outcome set'*) para MPS III que priorizara los desenlaces relevantes para los pacientes y sus familiares, y que estableciera un estándar para la realización de futuros estudios en esta patología (17).

Este informe ha generado evidencia de calidad limitada (certeza muy baja a moderada), derivada a partir de un conjunto de estudios limitado, consistente en un único ensayo aleatorizado de buena calidad pero tamaño muestral reducido, y de diversos pequeños ensayos no controlados de calidad baja. Tradicionalmente se citan los problemas de reclutamiento de pacientes como uno de los motivos, entre otros, para no realizar estudios aleatorizados controlados en enfermedades raras. Sin embargo, estas dificultades para realizar estudios en enfermedades raras no pueden soslayarse realizando estudios de menor complejidad pero que tengan un mayor riesgo de sesgo (por ejemplo, ensayos no controlados), sino que deben implementarse estrategias

que permitan obtener evidencia de mayor calidad a pesar de las dificultades, a partir de la optimización de recursos. Una de las vías de trabajo puede ser la creación de redes multinacionales de investigación y colaboración, que faciliten el reclutamiento de los pacientes necesarios para garantizar una adecuada precisión en los estudios, y la obtención de los recursos necesarios para llevar a cabo estos estudios (43). Asimismo, la creación de registros nacionales e internacionales de la enfermedad con criterios claros de calidad y completitud de la información, permitiría la identificación y seguimiento de los niños y niñas afectados, así como la recogida de un amplio abanico de datos, que permitirían caracterizar mejor no solo la historia natural de la enfermedad, si no también constituirían la base de estudios de investigación clínica orientada al paciente (43).

Finalmente, y respecto a la aplicabilidad clínica de los resultados, a pesar de que la evidencia identificada es limitada y persisten incógnitas sobre el beneficio de dosis altas de genisteína, esta puede ser muy aceptada por las familias, independientemente de su beneficio esperable, debido a la falta de alternativas eficaces para tratar la MPS III. Sin embargo, es especialmente relevante que los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes ayuden a los padres a tener una comprensión clara de la evidencia sobre la genisteína, a fin de que puedan tomar decisiones informadas sobre su uso, individualizadas a la situación de cada caso.

8. Conclusiones de la revisión de eficacia y seguridad

8.1 Conclusiones para la cartera de servicios

En base a los resultados discutidos en este informe de revisión, se concluye que la genisteína no debería ser incluida en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud español. Esta conclusión se aplica tanto al tratamiento con dosis de 5-15 mg/kg/día como al de dosis de 150 mg/kg/día.

8.2 Conclusiones para la práctica

Los profesionales sanitarios deberían conocer que la evidencia sobre el efecto de la genisteína en la MPS III es limitada. El tratamiento con genisteína a dosis de 5 a 15 mg/kg/día para la MPS III tiene un efecto clínicamente nulo, y no se han reportado efectos adversos asociados a su administración durante un periodo de entre uno y tres años. El tratamiento a dosis de 150 mg/kg/día no ha sido suficientemente estudiado todavía, y hasta que no se disponga de los resultados del ensayo actualmente en curso no se podrán establecer conclusiones específicas.

Los profesionales sanitarios deberían informar a los padres de personas con MPS III de la nula relevancia clínica que ha mostrado la genisteína en dosis de 5 a 15 mg/kg/día, y de la ausencia de datos de eficacia en la literatura científica de la dosis de 150 mg/kg/día. Esta información debe servir de base para que los padres puedan tomar una decisión informada e individualizada con relación al uso de la genisteína.

Ante la falta de tratamientos eficaces para tratar la MPS III, deberían considerarse las necesidades de control de complicaciones, así como las necesidades de medidas de apoyo y mejora de la calidad de vida de las familias afectadas, como la oferta de respiro familiar, atención social domiciliaria, soporte psicológico, u otras.

8.3 Conclusiones para la investigación

La evidencia identificada sobre el efecto de la genisteína en dosis de 5 a 15 mg/kg/día es de calidad muy baja a moderada. Sin embargo, los resultados consistentemente negativos sobre los niveles de GAG y HS, así como la ausencia de efectos mensurables sobre los desenlaces de neurocognición,

sugieren que no es apropiado realizar más estudios con estas dosis, por futilidad terapéutica.

En la actualidad está pendiente la publicación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo (EudraCT 2013-001479-18) de la dosis de genisteína de 150 mg/kg/día que tiene como variable principal de interés el nivel de heparán sulfato en líquido cefalorraquídeo. Si los resultados de este estudio fueran negativos, probablemente no estaría justificado seguir investigando sobre el posible beneficio del tratamiento. En el caso de que los resultados muestren un impacto en los niveles de heparán sulfato sería necesario comprobar si el efecto observado puede llegar a tener un impacto en los desenlaces comportamentales o neurocognitivos.

Es conveniente establecer redes de investigación y colaboración para la realización de estudios multirregionales o multinacionales, con suficiente tamaño muestral y alta calidad metodológica que generen evidencia de calidad en esta patología.

Los futuros estudios que se realicen deberían evaluar como variables principales los desenlaces cognitivos y de comportamiento, particularmente relevantes para los pacientes y de forma prioritaria sobre los desenlaces bioquímicos.

9. Bibliografía

1. Fuller M, Meikle PJ, Hopwood JJ. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Chapter 2. Epidemiology of lysosomal storage diseases: an overview Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Oxford (United Kingdom): Oxford PharmaGenesis; 2006. [consultado 22 septiembre 2018]. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11603/
2. Tomatsu S, Fujii T, Fukushi M, Oguma T, Shimada T, Maeda M, et al. Newborn screening and diagnosis of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):42-53.
3. González-Meneses A, Barcia A, Díaz JL. Protocolo de actuación en las mucopolisacaridosis. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2010;1:24-36.
4. Guía Clínica Síndrome de Sanfilippo. Madrid: Fundación StopSanfilippo; 2016. [consultado 22 septiembre 2018]. Disponible en: www.stopsanfilippo.org/guia_clinica_sindrome_de_sanfilippo/
5. Jones S, Wynn R. Mucopolysaccharidoses: Treatment. En: UpToDate [Database]. Wolters Kluwer; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/mucopolysaccharidoses-treatment>
6. Tardieu M, Zérah M, Gougeon ML, Ausseil J, de Bournonville S, Husson B, et al. Intracerebral gene therapy in children with mucopolysaccharidosis type IIIB syndrome: an uncontrolled phase 1/2 clinical trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(9):712-20.
7. Tardieu M, Zérah M, Husson B, de Bournonville S, Deiva K, Adamsbaum C, et al. Intracerebral administration of adeno-associated viral vector serotype rh.10 carrying human SGSH and SUMF1 cDNAs in children with mucopolysaccharidosis type IIIA disease: results of a phase I/II trial. *Hum Gene Ther*. 2014;25:506-16.
8. Phase I/II Gene Transfer Clinical Trial of scAAV9.U1a.hSGSH for Mucopolysaccharidosis (MPS) IIIA. Abeona Therapeutics. NCT02716246. *ClinicalTrials.gov*. US National Institutes of Health. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02716246>
9. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tylki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M, et al. Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2008;69(2):166-79.
10. de Ruijter J, Valstar MJ, Narajczyk M, Wegrzyn G, Kulik W, Ijlst L, et al. Genistein in Sanfilippo disease: a randomized controlled crossover trial. *Ann Neurol*. 2012;71(1):110-20.
11. Delgado V, O'Callaghan MM, Artuch R, Montero R, Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. *J Inher Metab Dis*. 2011;34(5):1039-44.
12. Kim KH, Dodsworth C, Paras A, Burton BK. High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. *Mol Genet Metab*. 2013;109(4):382-5.

13. Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado 22 septiembre 2018]. Disponible en: www.handbook.cochrane.org
14. GRADE Working Group. A selected list of GRADE publications to get you started or to provide a deep-dive. Disponible en: www.gradeworkinggroup.org
15. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. Disponible en: www.equator-network.org/reporting-guidelines/prisma/
16. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, Unidad de Asesoramiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, avalia-t. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. [consultado en: 22 septiembre 2018]. Disponible en: http://avalia-t.sergas.es/DXerais/621/avalia-t201510_GuiaMetodologica.pdf
17. Ghosh A, Shapiro E, Rust S, Delaney K, Parker S, Shaywitz AJ, et al. Recommendations on clinical trial design for treatment of Mucopolysaccharidosis Type III. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 26;12(1):117.
18. Janzen D, Delaney KA, Shapiro EG. Cognitive and adaptive measurement endpoints for clinical trials in mucopolysaccharidoses types I, II, and III: A review of the literature. *Mol Genet Metab.* 2017;121(2):57-69.
19. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development – 3rd Edition. San Antonio, Texas (USA): Psychological Corporation; 2006.
20. Kaufman AS, Kaufman NL. Manual for the Kaufman Assessment Battery for Children. 2nd Ed., Comprehensive form. Circle Pines, MN (USA): American Guidance Service; 2004.
21. Shapiro EG, Nestrail I, Ahmed A, Wey A, Rudser K, Delaney K, et al. Quantifying behaviors of children with Sanfilippo syndrome: the Sanfilippo Behavior Rating Scale, *Mol. Genet. Metab.* 2015;114:594-8.
22. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC, editors. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. Disponible en: www.handbook.cochrane.org.
23. Moga C, Guo B, Schopflocher D, Harstall C. Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique. *Methodology paper.* Edmonton, Alberta (Canada): Institute of Health Economics; 2012.
24. Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savovi J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions *BMJ.* 2016;355:i4919.
25. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-6.

26. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):383-94.
27. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.). [consultado 5 marzo 2018]. Disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app>
28. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moher J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction *BMJ*. 2016;353:i2016.
29. Beck M. Wirksamkeit von Genistein bei Mukopolysaccharidose [Effectiveness of genistein in mucopolysaccharidosis]. *Pädiatrische Praxis*. 2009;74(2):271.
30. Gaffke L, Pierzynowska K, Piotrowska E, W grzyn G. How close are we to therapies for Sanfilippo disease? *Metab Brain Dis*. 2017 Sep 18.
31. Giugliani R, Federhen A, Vairo F, Vanzella C, Pasqualim G, da Silva LM, et al. Emerging drugs for the treatment of mucopolysaccharidoses. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016;21(1):9-26.
32. Nijmeijer SCM, Wijburg FA. Mucopolysaccharidosis type III: current clinical trials, challenges and recommendations. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;6(1):9-15.
33. Poswar F, Baldo G, Giugliani R. Phase I and II clinical trials for the mucopolysaccharidoses. 2017; 26(12):1331-40.
34. Wegrzyn G, Pierzynowska K, Hac A, Gabig-Ciminska M, Jakobkiewicz-Banecka J. Genistein: a lysosomal stimulator for treatment of various lysosomal diseases. *Mol Genet Metab*. 2017;120 (1-2):S138-S139.
35. Arfi A, Richard M, Gandolphe C, Scherman D. Storage correction in cells of patients suffering from mucopolysaccharidoses types IIIA and VII after treatment with genistein and other isoflavones. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(1):61-7.
36. Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Bara ska S, Tyłki-Szyma ska A, Czar-toryska B, Wegrzyn A, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(7):846-52.
37. Jalan AB, Kudalkar KV, Jalan RA, Shinde DH, Borugale MA, Joshi MM, et al. Genistein: An effective oral substrate reduction therapy for MPS III. [Abstract] SSIEM 2016 Annual Symposium . *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(Suppl 1):S35-S284.
38. Malinova V, Wegrzyn G, Narajczyk M. The use of elevated doses of genistein-rich soy extract in the gene expression-targeted isoflavone therapy for Sanfilippo disease patients. *JIMD Rep*. 2012;5:21-5.
39. Narajczyk M, Tyłki-Szymanska A, Wegrzyn G. Changes in hair morphology as a biomarker in gene expression-targeted isoflavone therapy for Sanfilippo disease. *Gene*. 2012;504(2):292-5.
40. Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Maryniak A, et al. Two-year follow-up of Sanfilippo Disease patients treated with a genistein-rich isoflavone extract: assessment of effects on cognitive functions and general status of patients. *Med Sci Monit*. 2011;17(4):CR196-202.

41. Sequeira S, Vieira JP. Genistein in the treatment of a case of MPS IIIC. [Abstract]. Annual Symposium of the Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism. J Inher Metab Dis. 2011; 34(Suppl 3): 49.
42. GENiSIS2013 (2013-001479-18). A Phase III, Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled Clinical Trial of High Dose Oral Genistein Aglycone in Patients with Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis III) by Manchester University NHS Foundation Trust. In: EU Clinical Trials register. London (United Kingdom): European Medicines Agency. [consultado 15 enero 2018]. Disponible en: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-001479-18/GB
43. Assessment and analysis of studies on rare diseases. English translation of the executive summary of the rapid report Bewertung und Auswertung von Studien bei seltenen Erkrankungen (No. MB13-01 Version 1.0; Status: 5 September 2014). Cologne: Institute for Quality and Efficiency in Health Care: 2014. [consultado 15 enero 2018]. Disponible en: www.iqwig.de/download/MB13-01_Executive-summary_Studies-on-rare-diseases.pdf

Anexos

Anexo A. Estrategias de búsquedas bibliográficas

Evaluación de la eficacia y seguridad.

| Base de datos bibliográficas | Estrategia |
|--|---|
| <p>MEDLINE</p> <p> OVID Medline Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE Daily and Ovid MEDLINE Period: 1946 to Present Date searched: 08/01/2018 </p> | <ol style="list-style-type: none"> 1 exp Protein Kinase Inhibitors/ (77479) 2 exp Enzyme Replacement Therapy/ (1669) 3 exp Genistein/ (6687) 4 genistein.ti,ab. (10634) 5 genisterin.ti,ab. (0) 6 genisteol.ti,ab. (0) 7 trihydroxyisoflavone.ti,ab. (1) 8 enzyme replacement.ti,ab. (4786) 9 tyrosine kinase inhibitor*.ti,ab. (24210) 10 substrate reduction therapy.ti,ab. (256) 11 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (99899) 12 *Mucopolysaccharidoses/ (1497) 13 exp Mucopolysaccharidosis III/ (710) 14 Sanfilippo.ti,ab. (595) 15 (San adj1 filippo).ti,ab. (20) 16 (mucopolysaccharid* adj5 III*).ti,ab. (575) 17 (MPS adj5 III*).ti,ab. (511) 18 MPSIII*.ti,ab. (48) 19 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (2303) 20 11 and 19 (207) |
| <p>EMBASE</p> <p> OVID Embase Period: 1974 to 2018 January 05 Date searched: 08/01/2018 </p> | <ol style="list-style-type: none"> 1 exp genistein/ (15108) 2 *glycosaminoglycan/ (12332) 3 genistein.ti,ab. (11620) 4 genisterin.ti,ab. (0) 5 genisteol.ti,ab. (0) 6 trihydroxyisoflavone.ti,ab. (1) 7 enzyme replacement.ti,ab. (7220) 8 tyrosine kinase inhibitor*.ti,ab. (34030) 9 substrate reduction therapy.ti,ab. (396) 10 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 (68002) 11 *mucopolysaccharidosis/ (2080) 12 exp Sanfilippo syndrome/ (1108) 13 Sanfilippo.ti,ab. (759) 14 (San adj1 filippo).ti,ab. (33) 15 (mucopolysaccharid* adj5 III*).ti,ab. (728) 16 (MPS adj5 III*).ti,ab. (806) 17 MPSIII*.ti,ab. (114) 18 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 (3361) 19 10 and 18 (774) |

| | |
|--|---|
| <p>Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>The Cochrane Library Period: Issue 12 of 12, December 2017 Date searched: 08/01/2018</p> | <pre> #1 MeSH descriptor: [Protein Kinase Inhibitors] explode all trees 753 #2 MeSH descriptor: [Enzyme Replacement Therapy] explode all trees 65 #3 MeSH descriptor: [Genistein] explode all trees 139 #4 genistein:ti,ab 261 #5 genistein:ti,ab 0 #6 genisteol:ti,ab 0 #7 trihydroxyisoflavone:ti,ab 0 #8 (enzyme next replacement):ti,ab 363 #9 (tyrosine next kinase next inhibitor*):ti,ab 1237 #10 (substrate next reduction next therapy):ti,ab 28 #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 2483 #12 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidoses] explode all trees 61 #13 MeSH descriptor: [Mucopolysaccharidosis III] explode all trees 4 #14 Sanfilippo:ti,ab 4 #15 (San next filippo):ti,ab 0 #16 (mucopolysaccharid* near/5 III*):ti,ab 8 #17 (MPS near/5 III*):ti,ab 12 #18 MPSIII*:ti,ab 1 #19 #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 73 #20 #11 and #19 37 </pre> |
| Registros de estudios | Estrategia |
| <p>WHO International Clinical Trials Registry Platform</p> <p>http://apps.who.int/trialsearch/ Date searched: 08/01/2018</p> | <p>genistein AND sanfilippo OR mucopolysaccharidosis</p> <p>NTR2402 Efficacy of genestein as food supplement in patients with the Sanfilippo syndrome (an extension study). NTR1826 Effect of Genestein as food supplement in patients with Sanfilippo syndrome.</p> |
| <p>EU Clinical Trials Register</p> <p>www.clinicaltrialsregister.eu genistein AND sanfilippo OR mucopolysaccharidosis Date searched: 08/01/2018</p> | <p>A Phase III, Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled Clinical Trial of High Dose Oral Genistein Aglycone in Patients with Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis III) EudraCT Number: 2013-001479-18 Sponsor Protocol Number: GENISIS2013</p> |
| <p>ClinicalTrials.gov</p> <p>www.clinicaltrials.gov Date searched: 08/01/2018</p> | <p>Mucopolysaccharidosis type III (automatically searched for Mucopolysaccharidosis III, Sanfilippo syndrome, and MPSIII) 30 results</p> |

| | |
|--|---|
| <p>orpha.net</p> <p>http://www.orpha.net Research and trials > Clinical Trials Date searched: 09/01/2018</p> | <p>genistein 1 result</p> <p>A Phase III, Double Blinded, Randomised, Placebo Controlled Clinical Trial of High Dose Oral Genistein Aglycone in Patients with Sanfilippo Syndrome (Mucopolysaccharidosis III) St Mary's Hospital / Manchester Centre for Genomic Medicine Principal investigator of clinical trial: Simon JONES Manchester Regional Genetics Service, Genetic Medicine, 6th Floor St Mary's Hospital Oxford Road MANCHESTER M13 9WL UNITED KINGDOM Phone : 44 (0)161 276 6506 Fax : 44 (0)161 276 6145</p> <p>Sanfilippo > ORPHA:581 Mucopolysaccharidosis type 3 5 results</p> |
| <p>Fuentes de información específicas</p> | <p>Estrategia</p> |
| <p>EURORDIS European Organisation for Rare Diseases</p> <p>www.eurordis.org Date searched: 09/01/2018</p> | <p>Clinical research section browsed, linked to orphanet, clinicaltrials.gov and National Institutes of Health.</p> |
| <p>Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) National Institutes of Health (NIH) / National Human Genome Research Institute (NHGRI)</p> <p>https://rarediseases.info.nih.gov/ Date searched: 09/01/2018</p> | <p>DISEASES > MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III</p> <p>Clinical research section browsed, linked to orphanet and clinicaltrials.gov.</p> |

Formulación del Marco de Evidencia. Búsqueda de trabajos de valores y preferencias.

| Base de datos | Estrategia |
|--|---|
| MEDLINE Búsqueda de valores y preferencias | #1 Sanfilippo[tiab] 532 #2 San filippo[tiab] 17 #3 mucopolysaccharid*[ti] AND III[ti] 104 |
| PubMed Period: 1946 to Present Date searched: 10/01/2018 | #4 MPS*[ti] AND III[ti] 15 #5 MPS III*[tiab] 391 #6 MPSIII*[tiab] 40 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 797 #8 "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] 71214 #9 cost effective*[ti] 23608 #10 cost utility[ti] 1323 #11 cost benefit[ti] 2025 #12 Incremental Cost Effectiveness[tiab] 6470 #13 ICER[tiab] 2879 #14 Quality Adjusted Life Year*[tiab] 9551 #15 QALY[tiab] 6671 #16 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 80441 #17 #7 AND #16 0 |
| | #1 Sanfilippo[tiab] 532 #2 San filippo[tiab] 17 #3 mucopolysaccharid*[ti] AND III[ti] 104 #4 MPS*[ti] AND III[ti] 15 #5 MPS III*[tiab] 391 #6 MPSIII*[tiab] 40 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 797 #8 value*[ti] OR preference*[ti] OR expectation*[ti] OR experience*[ti] OR view*[ti] OR qualitative[ti] OR "Qualitative Research"[tiab] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "Social Support"[Mesh] OR psychological function*[tiab] OR questionnaire*[tiab] OR survey[tiab] OR cross-sectional[tiab] 1455440 #9 #7 AND #8 29 |

Anexo B. Estudios excluidos

| Referencia | Razón de exclusión |
|----------------------|---------------------------------------|
| Beck 2009 (29) | Se trata de una revisión |
| Gaffke 2017 (30) | Se trata de una revisión |
| Giugliani 2016 (31) | Se trata de una revisión |
| Nijmeijer 2018 (32) | Se trata de una revisión |
| Poswar 2017 (33) | Se trata de una revisión |
| Wegrzyn 2017 (34) | Se trata de una revisión |
| Arfi 2010 (35) | Se trata de un estudio de laboratorio |
| Piotrowska 2006 (36) | Se trata de un estudio de laboratorio |

Anexo C. Tablas descriptivas de los estudios incluidos en el informe

| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de autores |
|---|--|---|--|---|
| <p>Autor/año de Rujiter (2012)</p> <p>Países bajos</p> <p>Objetivo Evaluar la eficacia de la genisteína en pacientes con diagnóstico de MPSIII</p> <p>Diseño Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo con diseño cruzado.</p> <p>Extensión abierta de 6 meses con la mitad de la muestra.</p> <p>Reclutamiento MPS III de un centro de Amsterdam.</p> <p>Patrocinador Estudio financiado por una beca de la Fundación "Metakids".</p> | <p>Pacientes (n) 30</p> <p>Edad media 12 años (rango 3-67)</p> <p>Sexo 75% mujeres</p> <p>Tipo de MPS III MPS III A: 13 (43%) MPS III B: 9 (30%) MPS III C: 8 (27%)</p> <p>Criterios de inclusión 1- Confirmación diagnóstica enzimática 2-Capacidad de caminar varios pasos en forma independiente y de comunicarse con sonidos 3- Firma del consentimiento informado</p> <p>Criterios de exclusión 1- Tratamiento con genisteína u otro fármaco para la MPSIII 2- Antecedentes de trasplante de células madre 3- Cualquier otra condición médica no MPSIII que pudiera influir en los resultados</p> | <p>Tamaño muestral 30 participantes</p> <p>15 en secuencia genisteína-placebo</p> <p>15 en secuencia placebo-genisteína</p> <p>Intervención evaluada</p> <p>Extracto de isolavona de soja rico en genisteína.</p> <p>Dosis: 10mg/kg/día</p> <p>Forma de administración: oral 3 veces al día</p> <p>Duración: 6 meses</p> <p>Control Placebo</p> <p>Co-intervenciones No</p> | <p>Desenlaces evaluados y herramientas de medida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de GAG y HS urinarios: mediante el test azul de metileno y espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-MS/MS), respectivamente. - Niveles de HS en plasma: mediante HPLC-MS/MS. - Morfología del cabello: utilizando microscopía electrónica, escala semicuantitativa: 0 (normal) a 5 (mayormente anormal). - Comportamiento: mediante el cuestionario de desarrollo y comportamiento VOG. - Valoración de la eficacia: entrevista a los padres o cuidadores. <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 12 meses de tratamiento (6 meses x 2 tratamientos). En el grupo placebo-genisteína, 13 pacientes fueron invitados a continuar con genisteína 6 meses en un estudio abierto, con un último control a los 19 meses (GAG urinario, HS urinario y en plasma, comportamiento).</p> <p>Resultados: En el ensayo doble ciego: -No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la excreción urinaria de GAG entre los dos tratamientos a los 6 meses (diferencia de pendientes = -0.61 GAG/mmol de creatinina/mes, IC 95% -1.88 a 0.65; p valor 0.34). - A los 6 meses, se observa una disminución significativa de la excreción urinaria de GAG durante el periodo con genisteína, pero no durante el periodo con placebo. La pendiente durante los 12 meses en el grupo genisteína es -0.68 (IC 95%: -1.23 a -0.14; p = 0.02). - No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones urinarias de HS entre los dos tratamientos a los 6 meses (diferencia de pendientes = -0.11 mg/mmol creatinina/mes; IC 95%: -0.49 a 0.28; p valor 0.59). Tampoco se observan cambios significativos durante los periodos con genisteína o placebo.</p> <p>- No se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones plasmáticas de HS entre los dos tratamientos a los 6 meses (pendiente -23.30 ng/ml/mes; IC 95%: -52.72 a 6.12; p valor 0.12). Sin embargo, a los 6 meses se observa una disminución significativa durante el periodo con genisteína (pendiente -15.95ng/ml/mes; p = 0.01), mientras que los valores aumentan de forma no significativa con placebo.</p> <p>-No se observaron efectos en las puntuaciones de comportamiento total (mediana grupo placebo: -5.9; mediana grupo genisteína: -2.2; p=0.25) o en la morfología del cabello (mediana grupo placebo: -0.5; mediana grupo genisteína: -0.33; p=0.42).</p> <p>-Los padres o cuidadores no pudieron corregir correctamente si su hijo recibía genisteína o placebo (p=1.0). En la extensión abierta: - A los 12 meses de tratamiento con genisteína, se observó una disminución estadísticamente significativa en la subescala de ansiedad (p=0.04)</p> <p>- A los 12 meses de tratamiento con genisteína se observa una pequeña reducción absoluta en los niveles de GAG y de HS, aunque con resultados a nivel de los pacientes no tratados.</p> | <p>Bajo riesgo global de sesgo.</p> <p>Conclusiones "Por lo tanto, concluimos que los suplementos de genisteína ... probablemente no cambian significativamente el curso de la enfermedad, aunque la eficacia clínica durante la exposición a largo plazo no puede excluirse por completo. Nuestros resultados apoyan la iniciación de ensayos clínicos utilizando dosis más altas de genisteína, probablemente en forma de genisteína aglicona altamente purificada o sintética, con seguimiento a largo plazo, con el fin de establecer su eficacia clínica potencial en pacientes con enfermedad de Sanfilippo."</p> |

| Kim KH, Dodsworth C, Paras A, Burton BK. High dose genistein aglycone therapy is safe in patients with mucopolysaccharidoses involving the central nervous system. Mol Genet Metab. 2013 Aug;109(4):382-5.. | | | | |
|--|--|--|--|---|
| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de autores |
| <p>Autor/año Kim (2013)</p> <p>País US</p> <p>Objetivo Evaluar la seguridad de dosis altas de genisteína en pacientes con MPS con afectación del sistema nervioso central (MPSII, III y VI).</p> <p>Diseño Ensayo abierto no controlado.</p> <p>Reclutamiento No reportado.</p> <p>Patrocinador No reportado</p> | <p>Pacientes (n) Total: 22 pacientes, de los cuales 19 eran pacientes con MPSIII.</p> <p>Edad Pacientes con MPSIII 1,25 a 18,5 años Media de edad: 8 años</p> <p>Sexo Pacientes con MPSIII 11/19 mujeres (57,9%)</p> <p>Tipo de MPS III No reportados.</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes con diagnóstico de MPSII, MPSIII y MPSVII con afectación del sistema nervioso central.</p> <p>Criterios de exclusión No reportados.</p> | <p>Tamaño muestral 19 participantes con MPSIII</p> <p>Intervención evaluada Genisteína pura aglicona Dosis: 150mg/kg/día</p> <p>Forma de administración: oral 3 veces al día</p> <p>Duración: 13 a 24 meses.</p> <p>Control No</p> <p>Co-intervenciones No</p> | <p>Desenlaces evaluados y herramientas de medida - Medición de GAG en orina: al inicio del estudio y a los 12 meses. - Escala de discapacidad FPSS de 9 puntos: en cada visita para evaluar la progresión histórica médica y evaluación de eventos adversos mediante entrevista personal o telefónica (cada 3 meses); estudios de laboratorio (al inicio y cada 3 meses)</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento 13 meses a 2 años.</p> <p>Resultados Todos los pacientes (MPSII y MPSIII) -Eventos adversos graves: 9, 8 de los cuales se consideró que no estaban relacionados con el tratamiento. El único evento adverso grave posiblemente relacionado con la genisteína fue la trombosis venosa profunda bilateral en una mujer de 20 años con MPS III. Eventos adversos no graves: la mayoría se consideraron asociados con el trastorno subyacente. Solo dos pacientes tuvieron un desarrollo mamario Tanner II no atribuible al trastorno MPS subyacente y asociados posiblemente con la terapia con genisteína (ambos en pacientes con MPSII). -Niveles de GAG urinario: no hubo diferencias significativas entre el momento basal y los 12 meses en ningún grupo (ni el conjunto de participantes, ni los MPS III, ni los MPS III genisteína-naïves.) -Escala de discapacidad FPSS: de los 18 pacientes con puntajes FPSS obtenidos a los 12 meses, dos mostraron una disminución de 1 punto en sus puntajes de discapacidad (de ellos, un paciente con MPS III que tuvo deterioro en la función cognitiva). El puntaje de FPSS no se modificó en 16 sujetos (los puntajes permanecieron iguales en la función motora, habilidad del habla y función cognitiva).</p> | <p>Riesgo de sesgo 10/18</p> <p>Conclusiones "La posibilidad de que la terapia con dosis altas de genisteína modifique el curso clínico de los pacientes con trastornos MPS que afectan al sistema nervioso central no pudo evaluarse durante este ensayo abierto. Creemos que los resultados de este ensayo abierto sugieren que la terapia oral de genisteína aglicona en dosis de hasta 150 mg/kg/día es probable que sea segura en pacientes con trastornos MPS, al menos por períodos de hasta 13-24 meses. Nuestra experiencia sugiere que tales dosis podrían ser probadas razonablemente en un ensayo aleatorizado más grande controlado con placebo para evaluar los riesgos y beneficios de dicha terapia en pacientes con trastornos MPS."</p> |

| Sequeira S, Vieira JP. Genistein in the treatment of a case of MPS III C. 2011; 34(SUPPL. 3):S209. | | | | |
|--|---|---|---|---|
| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de autores |
| Autor/año Sequeira (2011) País Portugal Objetivo Describir un caso de administración de genisteína en MPS III C Diseño Reporte de 1 caso Reclutamiento No aplicable Patrocinador No se describe | Pacientes (n) 1 Edad 7 años Sexo Mujer Tipo de MPS III MPS III A 0% MPS III B 0% MPS III C 100% MPS III D % Criterios de inclusión No aplicable Se describe dismorfia, retraso del desarrollo en el habla, hiperactividad, hepatomegalia, niveles altos de enzimas hepáticas, y anomalías óseas leves. Criterios de exclusión No aplicable | Tamaño muestral 1 participante Intervención evaluada Genisteína Dosis: 10 mg/kg/día distribuida en dos dosis diarias Forma de administración: oral Duración: 6 meses Control No aplicable Co-intervenciones No descritas | Desenlaces evaluados y herramientas de medida: - Niveles urinarios GAG. - Niveles urinarios de heparán sulfato. Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 3 y 6 meses Resultados: - A los 3 meses de tratamiento se observa una disminución significativa de los niveles de GAG y heparán sulfato en la orina. Esta reducción no se mantuvo en la evaluación a los 6 meses y no se observó un beneficio clínico. | Riesgo de sesgo No aplicable Conclusiones <i>"Aunque la genisteína puede disminuir la excreción por vía urinaria de GAG y heparán sulfato en pacientes con MPS III, este efecto puede ser transiente y no tener un impacto en los síntomas."</i> |

| <p>Jalan AB, Kudalkar KV, Jalan RA, Shinde DH, Bonugale MA, Joshi MM, Shirke SM, Mahamunkar AP, Tawde RJ, Eichler S, Schmidt K, Zielke S, Giese A, Rolf A, Genistein: an effective Oral Substrate Reduction Therapy for MPS III. <i>J Inher Metab Dis</i> (2016) 39 (Suppl 1):S35–S284.</p> | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
| <p>Autor/año Jalan (2016)</p> <p>País India</p> <p>Objetivo Evaluar la eficacia y seguridad de la genisteína natural oral en pacientes con MPS III.</p> <p>Diseño Estudio prospectivo observacional abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No reportado</p> <p>Patrocinador No reportado</p> | <p>Pacientes (n) 5</p> <p>Edad No reportado</p> <p>Sexo No reportado</p> <p>Tipo de MPS III MPS III B 2 (40%) MPS III C 1 (20%) MPS III D 2 (40%)</p> <p>Criterios de inclusión -Todos los casos fueron confirmados por estudios de DNA -Contar con el consentimiento informado.</p> <p>Criterios de exclusión No reportado.</p> | <p>Tamaño muestral 5 participantes</p> <p>Intervención evaluada Genisteína natural</p> <p>Dosis: de 5 mg/kg/día a 10-15 mg/kg/día</p> <p>Forma de administración: oral</p> <p>Duración: no reportado</p> <p>Control Sin grupo control</p> <p>Co-intervenciones Sin co-intervenciones</p> | <p>Deseñados evaluados y herramientas de medida: -Medición de GAG urinario y de HS antes y después del tratamiento. No se detalla las herramientas de medida empleadas. -Evaluación clínica después del fármaco -Seguridad del fármaco: hemograma, función hepática y renal después del tratamiento.</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: No reportado</p> <p>Resultados: -Disminución del HS en todos los pacientes -Gran mejoría de la textura de la piel y del cabello. -Disminución de la hiperactividad. -Mejoría cognitiva. -Reducción de las infecciones respiratorias. -No se observaron efectos adversos.</p> <p>No se reportó datos numéricos para ninguno de los resultados.</p> | <p>Riesgo de sesgo Listado de verificación IHE : 3/18</p> <p>Conclusiones "Genistein therapy is economical, easily available and safe. In India only natural Genistein is available. Though there is improvement in cognition, learning does not improve."</p> |

Malinová V, Węgrzyn G, Narejczyk M. The use of elevated doses of genistein-rich soy extract in the gene expression-targeted isoflavone therapy for Sanfilippo disease patients. JIMD Rep. 2012;5:21-5.

| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
|---|---|---|---|---|
| <p>Autor/año Malinová (2011)</p> <p>País República Checa</p> <p>Objetivo Efectos de la genisteína a dosis 10 mg/kg/día, posteriormente aumentadas a 15 mg/kg /día.</p> <p>Diseño Ensayo clínico abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No hay datos</p> <p>Patrocinador Estudio apoyado por el Ministerio de Ciencias y Educación Superior de Polonia y la Sociedad Polaca MPS.</p> <p>Co-financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional de la UE</p> | <p>Pacientes (n) 6</p> <p>Edad 2 a 7 años</p> <p>Sexo 50% mujeres</p> <p>Tipo de MPS MPS III A 5 (83,3%) MPS III B 1 (16,7%)</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes diagnosticados de MPS III A o MPS IIIB a través de la medición de niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG) y estudio de la actividad enzimática en leucocitos de cada hidrolasa particular.</p> <p>Criterios de exclusión No reportados.</p> | <p>Tamaño muestral 6 participantes</p> <p>Intervención evaluada Extracto de isoflavona de soja rico en genisteína</p> <p>Dosis: Inicialmente 10 mg/kg/día, que se aumentó a 15 mg/kg/día de forma individualizada en base al estado clínico del participante.</p> <p>Forma de administración: oral 4 veces al día</p> <p>Duración: 15 a 24 meses</p> <p>Control No</p> <p>Co-intervenciones No</p> | <p>Desenlaces evaluados y herramientas de medida - Niveles urinarios de glicosaminoglicanos (GAG) - Morfología del cabello - Sintomas clínicos y observación durante la visita clínica - Entrevistas a los padres - Evaluación de efectos adversos mediante el reporte de los padres: por teléfono o correo electrónico cada tres meses</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento Cada tres meses durante la duración del tratamiento</p> <p>Resultados -Con dosis de 10 mg/kg/día se produjo una disminución estadísticamente significativa en el nivel de GAG en todos los pacientes (p<0.05), aunque en ninguno de ellos el nivel se normalizó. -Se observó una mejoría en la morfología del cabello solo en tres pacientes. -Al aumentar la dosis a 15 mg/kg/día, no hubo cambios significativos en la disminución de los niveles urinarios de GAG; sin embargo, la morfología del cabello mejoró significativamente y alcanzó el valor normal en todos los pacientes. -El cambio de dosis se realizó al final del periodo de meseta de síntomas clínicos entre dos visitas posteriores después de la mejoría inicial o después de una falta de mejora entre la primera y la segunda visita. -Se observó mejoría clínica en todos los pacientes. En 4 de 6 pacientes esta mejoría recién se observó al aumentar la dosis hasta 15 mg/kg/día. -No se observaron efectos adversos en ningún paciente.</p> | <p>Riesgo de sesgo 10/18</p> <p>Conclusiones "En conclusión, parece que el uso de dosis mayores de genisteína puede tener efectos positivos sobre la eficacia de GET IT en el tratamiento de pacientes que padecen la enfermedad de Sanfilippo. Sin embargo, se requieren más estudios, incluidos ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo con varias dosis de genisteína, para evaluar inequívocamente la eficacia y optimizar los tratamientos."</p> <p>*GET IT: terapia de isoflavona dirigida a la expresión génica</p> |

Narajczyk M, Tyki-Szymańska A, Węgrzyn G. Changes in hair morphology as a biomarker in gene expression-targeted isoflavone therapy for Sanfilippo disease. Gene. 2012 Aug 10;504(2):292-5.

| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
|---|---|--|---|---|
| <p>Autor/año Narajczyk (2012)</p> <p>País Polonia</p> <p>Objetivo Evaluar si la morfología del pelo puede ser utilizada como biomarcador de la eficacia del tratamiento en la MPS tipo III.</p> <p>Diseño Ensayo clínico abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No reportado</p> <p>Patrocinador Financiamiento público (Becas)</p> | <p>Pacientes (n) 35</p> <p>Edad No reportado</p> <p>Sexo No reportado</p> <p>Tipo de MPS III MPS III A 17 (49%) MPS III B 14 (40%) MPS III C 4 (11%)</p> <p>Criterios de inclusión Diagnóstico de síndrome de Sanfilippo confirmado por concentración de GAG en orina y deficiencia de actividad de HS</p> <p>Criterios de exclusión No hay datos</p> | <p>Tamaño muestral 35 participantes</p> <p>Intervención evaluada Extracto de isoflavona rico en genisteína.</p> <p>Dosis: 5-15 mg/kg/día</p> <p>Forma de administración: oral</p> <p>Duración: 12 meses</p> <p>Control Sin grupo control</p> <p>Co-intervenciones Ninguna</p> | <p>Deseñados evaluados y herramientas de medida: Morfología del pelo: mediante microscopía electrónica, al basal y a los 12 meses de empezar el tratamiento. Escala: de 0 (normal) a 5 (afectación más severa)</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 12 meses</p> <p>Resultados: - Mejoría significativa de la morfología del pelo en 26 pacientes (74%), sin cambios en 8 (23%) y empeoramiento en 1 paciente (3%). Todos aquellos que no mejoraron estuvieron en el grupo que recibió 5 mg/kg/día. Se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) entre la puntuación basal y a los 12 meses para ambos grupos de dosis (Media Grupo 5mg/kg/día: basal 1,1; 12 meses: 0,2; Media Grupo 15 mg/kg/día: basal 1,8; 12 meses: 0,1). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría del pelo entre ambos grupos de dosis (no se reportan datos numéricos). - No se reportaron efectos adversos en el estudio.</p> | <p>Riesgo de sesgo Listado de verificación IHE 11/18</p> <p>Conclusiones "Therefore, we propose that the assessment of hair dysmorphology should be considered as a biomarker suitable for rough assessment of effects of a tested therapy rather than as a clinical endpoint."</p> |

Delgado V, O'Callaghan Mdel M, Artuch R, Montero R, Pineda M. Genistein supplementation in patients affected by Sanfilippo disease. J Inherit Metab Dis. 2011 Oct;34(5):1039-44.

| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
|--|--|---|---|---|
| <p>Autor/año Delgado (2011)</p> <p>País España</p> <p>Objetivo Efectividad y efectos adversos de la genisteína en pacientes con MPS III.</p> <p>Diseño Ensayo clínico abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No hay datos</p> <p>Patrocinador Asociación Española de las Mucopolisacaridosis y Síndromes Relacionados (MPS).</p> | <p>Pacientes (n) 19</p> <p>Edad 2,8 a 19 años Edad media: 9,6 años</p> <p>Sexo 9/19 mujeres (47,4%)</p> <p>Tipo de MPS MPS III A 11 (58%) MPS III B 2 (10%) MPS III C 6 (32%)</p> <p>Criterios de inclusión Pacientes diagnosticados de MPS III A, B o C a través de la medición de niveles urinarios de GAG, estudio de la actividad enzimática en leucocitos o fibroblastos de piel e identificación de mutaciones patogénicas.</p> <p>Criterios de exclusión No reportados.</p> | <p>Tamaño muestral 19 participantes</p> <p>Intervención evaluada Extracto de isoflavona de soja rico en genisteína</p> <p>Dosis: 5 mg/kg/día</p> <p>Forma de administración: oral 3 veces al día</p> <p>Duración: 12 meses</p> <p>Control No</p> <p>Co-intervenciones No</p> | <p>Desenlaces evaluados y herramientas de medida: Morfología del pelo: mediante microscopía electrónica, al basal y a los 12 meses de empezar el tratamiento. Escala: de 0 (normal) a 5 (afectación más severa)</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 12 meses</p> <p>Resultados: - Mejoría significativa de la morfología del pelo en 26 pacientes (74%), sin cambios en 8 (23%) y empeoramiento en 1 paciente (3%). Todos aquellos que no mejoraron estuvieron en el grupo que recibió 5 mg/kg/día. Se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$) entre la puntuación basal y a los 12 meses para ambos grupos de dosis (Media Grupo 5mg/kg/día: basal 1,1; 12 meses: 0,2; Media Grupo 15 mg/kg/día: basal 1,8; 12 meses: 0,1). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría del pelo entre ambos grupos de dosis (no se reportan datos numéricos).</p> <p>- No se reportaron efectos adversos en el estudio.</p> | <p>Desenlaces evaluados y herramientas de medida</p> <ul style="list-style-type: none"> - Escala de discapacidad (evalúa la deambulación, comportamiento, habla, deglución y epilepsia) de tres categorías, afectación leve (1-6 puntos), moderada (7-14 puntos) y severa (15-21 puntos). Se realizó cada 4 meses durante 1 año. - Evaluación clínica: cuestionario de síntomas y calidad de vida dirigido a los padres para evaluar síntomas y calidad de vida. Cada 4 meses durante 1 año. - Morfología del cabello: utilizando análisis microscópicos de electrones. Basal y a los 12 meses. Se aplica escala semicuantitativa de rango 0 (normal) a 5 (cambios muy severos). - Concentración de GAG urinarios (mediante espectrofotométrica), estudio de parámetros nutricionales y otras pruebas bioquímicas (para evaluar efectos secundarios): cada 4 meses durante 1 año <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento 12 meses.</p> <p>Resultados</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se observaron efectos adversos en ningún paciente - Morfología capilar: se analizó en el 74% de los pacientes y mejoró significativamente en el 63% de los pacientes - Escala de discapacidad: empeoramiento significativo en los valores de discapacidad total al inicio del estudio y después de 1 año de terapia ($p=0,012$). El 74% (14/19) de los pacientes empeoraron al año, y los 5 restantes no presentaron diferencias. - Valores de GAG en orina: consistentemente altos en todos los pacientes. No se pudo demostrar ninguna reducción en su excreción ($p=n.s$). - Cuestionario dirigido a los padres: desde el inicio hasta el primer año de tratamiento, deterioro de los parámetros relacionados con el lenguaje y habilidades psicomotoras. Mejoría subjetiva en la frecuencia de las deposiciones (70% de los casos), síntomas disépticos (65%), textura de la piel (80%), estructura del cabello (70%) y tasa de infecciones (85%). |

| <p>Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Tyłki-Szymanska A, Liberek A, Maryniak A, Malinowska M, Czarboryska B, Puk E, Kloska A, Liberek T, Baranska S, Wegrzyn A, Wegrzyn G. Genistin-rich soy isoflavone extract in substrate reduction therapy for Sanfilippo syndrome: An open-label, pilot study in 10 pediatric patients. <i>Curr Ther Res Clin Exp.</i> 2008 Apr;69(2):166-79.</p> | | | | |
|---|--|--|--|---|
| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
| <p>Autor/año Piotrowska (2008)</p> <p>País Polonia</p> <p>Objetivo Efectos del tratamiento con extracto rico en genisteína</p> <p>Diseño Ensayo clínico piloto abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No reportado</p> <p>Patrocinador Sociedad de Patologías de los Mucopolisacáridos del Reino Unido</p> | <p>Pacientes (n) 10</p> <p>Edad 3-14 años</p> <p>Sexo 60% mujeres</p> <p>Tipo de MPS III MPS III A: 50% MPS III B: 50%</p> <p>Criterios de inclusión Diagnóstico de MPS III confirmado por concentración de GAG en orina y deficiencia de actividad de HA</p> <p>Criterios de exclusión No reportado</p> | <p>Tamaño muestral 10 participantes</p> <p>Intervención evaluada Extracto de isoflavona de soja rico en genisteína.</p> <p>Dosis: 5mg kg/día</p> <p>Forma de administración: vía oral</p> <p>Duración: 12 meses</p> <p>Control Sin grupo control</p> <p>Co-intervenciones Sin co-intervenciones</p> | <p>Deseñados evaluados y herramientas de medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Concentración de heparán sulfato (HS) urinario (mg/gr) basal y tras 12 meses de tratamiento. -Morfología del pelo con microscopía electrónica basal y tras 12 meses de tratamiento. Escala: de 0 (normal) a 5 (afectación más severa) -Función cognitiva: versión modificada del Brief Assessment Examination (BAE) basal y tras 12 meses de tratamiento. Puntuación global: de 0 (falta de conexión con el paciente) a 52 (desarrollo correcto). -Observaciones de los padres: cuestionario que valoraban 18 parámetros del comportamiento de los niños desde 1 año antes de empezar el tratamiento, al momento de inicio y al finalizarlo. -Efectos adversos: observación de los padres <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 12 meses</p> <p>Resultados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Concentración HS urinario: reducción significativa en un rango de aproximadamente 4-20 mg/gr ($p=0.028$) en 5 pacientes con MPS IIIA y 2 MPS IIIB. -Mejoría significativa (incremento en 1-2 puntos) de la morfología del pelo ($p=0.012$) en 5 pacientes con MPS IIIA y en 3 MPS IIIB. -Incremento significativo (en 2-6 puntos) en el BAE ($p=0.012$) en 8 pacientes. -Efectos adversos: no se detectó ninguno durante el periodo del estudio. | <p>Riesgo de sesgo Listado de verificación IHE : 12/18</p> <p>Conclusiones "This open-label study found some improvements in GAG concentration, hair morphology, and cognitive function in these pediatric patients with Sanfilippo syndrome treated with genistin-rich soy isoflavone extract for 1 year."</p> |

| <p>Plotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Maryniak A, Tyłki-Szymanska A, Puk E, Liberek A, Węgrzyn A, Czartoryska B, Slominska-Wojewodzka M, Węgrzyn G. Two-year follow-up of Sanfilippo Disease patients treated with a genistein-rich isoflavone extract: assessment of effects on cognitive functions and general status of patients. <i>Med Sci Monit.</i> 2011 Apr;17(4):CR196-202.</p> | | | | |
|--|---|--|--|---|
| Diseño | Población | Intervención | Resultados (estimador numérico o narrativo) | Riesgo de sesgo y conclusiones de los autores |
| <p>Autor/año Plotrowska (2011)</p> <p>País Polonia</p> <p>Objetivo Valorar los efectos a largo tiempo del tratamiento con extracto de isoflavona de soja rico en genisteína sobre la función cognitiva.</p> <p>Diseño Ensayo clínico abierto no controlado</p> <p>Reclutamiento No reportado</p> <p>Patrocinador Sociedad de Patologías de los Mucopolisacáridos del Reino Unido</p> | <p>Pacientes (n) 8</p> <p>Edad 3 - 18 años</p> <p>Sexo 75% mujeres</p> <p>Tipo de MPS III MPS IIIA: 6 (75%) MPS IIIB: 2 (25%)</p> <p>Criterios de inclusión - Participantes de Plotrowska 2008 - Diagnóstico confirmado por concentración de GAG en orina y deficiencia de actividad de HA</p> <p>Criterios de exclusión No reportado</p> | <p>Tamaño muestral 8 participantes (5 del estudio piloto previo: 3 IIIA y 2 IIIB)</p> <p>Intervención evaluada Extracto de isoflavona de soja rico en genisteína. Dosis: 5mg kg/día</p> <p>Forma de administración: vía oral</p> <p>Duración: 36 meses</p> <p>Control Sin grupo control</p> <p>Co-intervenciones Sin co-intervenciones</p> | <p>Deseñaces evaluados y herramientas de medida: -Función cognitiva: versión modificada del Brief Assessment Examination (BAE) basal y tras 12 y 36 meses de tratamiento. Puntuación global: de 0 (falta de conexión con el paciente) a 52 (desarrollo correcto). -Función cognitiva mediante observaciones de los padres: cuestionario que valoraba 18 parámetros del comportamiento de los niños al año antes de empezar el tratamiento, al año después de empezar el tratamiento y a los 3 años de empezar el tratamiento. -Efectos adversos: observación de los padres</p> <p>Horizonte temporal de evaluación / Seguimiento: 3 años</p> <p>Resultados: - Incremento significativo (en 2-8 puntos) en el BAE en 4 pacientes a lo largo del primer y segundo año de tratamiento. - Mejora temporal el primer año y posterior vuelta a la situación basal en el segundo año en 3 pacientes, con cambios significativos (2-4 puntos) en el BAE. - Estabilización de la situación durante los dos años en un paciente, que presentaba alta puntuación de BAE. - Incremento significativo global en la puntuación por cuestionario en todos los pacientes durante el periodo del estudio. -Efectos adversos: no se detectó ninguno durante el periodo del estudio.</p> | <p>Riesgo de sesgo Listado de verificación IHE 11/18</p> <p>Conclusiones "The treatment of Sanfilippo patients with a genistein-rich soy isoflavone extract (GET IT), at the dose corresponding to 5 mg/kg/day, may be effective in either inhibition (in some patients) or slowing (in other patients) of the cognitive dysfunction, behavioral problems and general deterioration caused by the disease, over a period of 3 years. An increase in the dose of genistein is suggested to improve the efficacy of the treatment."</p> |

Anexo D. Evaluaciones de calidad de los estudios incluidos en el informe

Ruijter 2012 (10)

| Sesgo | Evaluación | Comentarios |
|--|-------------------|--|
| Generación de la secuencia aleatoria | Bajo riesgo | Aleatorización generada por ordenador. "The randomization sequence was computer-generated using the online randomization program ALEA (Tenalea, Amsterdam, The Netherlands) with blocks of 10." |
| Ocultamiento de la asignación aleatoria | Bajo riesgo | Un investigador independiente custodiaba la lista de aleatorización. Los pacientes e investigadores estaban cegados a la asignación. |
| Enmascaramiento de participantes y personal | Bajo riesgo | El estudio se describe como doble ciego, controlado con placebo en tabletas de tamaño, forma y color similar a las de genisteína. El empaquetado fue enmascarado como 'producto A' y 'producto B' y custodiado por un investigador independiente. Los familiares adivinaron correctamente el tratamiento administrado en 13/27 casos. "Patients, intervention providers, outcome analyzers, and statisticians were blinded during the course of the study" |
| Enmascaramiento en la evaluación de desenlaces | Bajo riesgo | "Patients, intervention providers, outcome analyzers, and statisticians were blinded during the course of the study" |
| Pérdidas de seguimiento | Bajo riesgo | Se describe una única pérdida de seguimiento por fallecimiento (1/30). |
| Informe selectivo de datos | Bajo riesgo | El ensayo fue registrado en el Netherlands Trial Register, y las variables principales y secundarias coinciden con las publicadas en el manuscrito. |
| Otros sesgos | Riesgo poco claro | Los autores no discuten la adecuación de un diseño cruzado a la patología considerada, ni argumentan sobre la estabilidad clínica de la enfermedad degenerativa en los 13 meses considerados. Los investigadores implementan un periodo de lavado de 1 mes para minimizar un posible efecto de arrastre (<i>carryover</i>) aunque no está claro si este periodo es suficiente. Asimismo, aplican métodos estadísticos de medidas repetidas adecuados al diseño aplicado. |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Kim 2013 (12) |
|---|---|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo del estudio está expresado claramente en el resumen y al final de la introducción. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Parcial, se describen la edad y el género de los pacientes incluidos, pero no está descrito el tipo de MPS III). |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No, los pacientes fueron reclutados de un solo centro. |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial, ya que se describen los criterios de inclusión, pero no los de exclusión. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado. |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No reportado. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente reportada (tipo de fármaco, dosis, frecuencia y vía de administración, duración) y se describen claramente los criterios para el cambio de dosis. |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Sí, el estudio no reporta co-intervenciones por parte de las familias, pero es poco probable que pudieran interferir en los desenlaces considerados. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés están claramente reportados en la introducción y los métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés fueron medidos adecuadamente mediante métodos objetivos (analítica, ecocardiograma) y subjetivos (cuestionario de discapacidad). |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, todos los desenlaces de interés se midieron en el momento basal y al final de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | No se describen en los métodos el análisis estadístico y en los resultados no se reportan los p valores. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, el tiempo de seguimiento está correctamente reportado. |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí, no hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | No reportados. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí, se reportan los efectos adversos ocurridos durante el estudio. |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí, las conclusiones del estudio fueron respaldadas por los resultados y responden a los objetivos del estudio. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | Parcial, los autores declaran no tener conflictos de interés, pero no se reportan las fuentes de financiación. |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | | Jalan 2016 (37) |
|---|---|-----------------|
| Objetivo del estudio | | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo está claramente descrito en la última frase de la introducción. | |
| Población de estudio | | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | No, no se describe ni la edad ni la distribución por género de los pacientes incluidos. | |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado. | |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcialmente, se deduce que los criterios de inclusión eran tener el diagnóstico de MPS III por ADN y contar con el consentimiento informado. No se reporta criterios de exclusión. | |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado. | |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No reportado. | |
| Intervención y co-intervención | | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Parcialmente, se describe el tipo de fármaco y la dosis. No se describe la duración. | |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Sí, el estudio no reporta co-intervenciones por parte de las familias, pero es poco probable que pudieran interferir en los desenlaces considerados. | |
| Medidas de desenlace | | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Parcial. Se describen los desenlaces en la última frase del apartado de Metodología. | |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | No reportado. | |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Parcialmente, 2 de los desenlaces descritos fueron medidos antes y después de la intervención. El resto únicamente al final. | |
| Análisis estadístico | | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | No reportado. | |
| Resultados y conclusiones | | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | No reportado. | |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | No hubo pérdidas en el seguimiento de los 5 pacientes. | |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | No reportado. | |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí, se describe que no hubo efectos adversos. | |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Parcialmente. Las conclusiones del estudio están parcialmente sustentadas por los hallazgos. | |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | No reportado. | |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Malinová 2012 (38) |
|---|---|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Parcial, el objetivo del estudio incluye la intervención y los desenlaces de interés, pero no la población. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Sí, las características de los pacientes incluidos (edad, género, tipo de MPS III) se describen en la tabla 1. |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado. |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial, ya que se describen los criterios de inclusión, pero no los de exclusión. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado. |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No reportado. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente reportada (composición del fármaco, dosis, frecuencia y vía de administración, duración) y se describen claramente los criterios para el cambio de dosis. |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Parcialmente. No se describen co-intervenciones en el estudio, y aunque los tratamientos sintomáticos disponibles (melatonina, medicación psicotrópica, etc.) no interfieren con los desenlaces principales, sí que podrían interferir con las valoraciones cognitivas. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés están claramente reportados en la introducción y métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés fueron medidos adecuadamente mediante métodos objetivos (analítica y morfología del cabello) y subjetivos (cuestionario de discapacidad). |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, todos los desenlaces de interés se midieron en el momento basal y al final de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | No está descrito en los métodos el análisis estadístico. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, el tiempo de seguimiento está correctamente reportado. |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí, no hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | No reportados. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí, se reporta en los resultados que no se observaron efectos adversos en ningún paciente |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí, las conclusiones del estudio fueron respaldadas por los resultados y responden a los objetivos del estudio. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | Parcial, se reportan las fuentes de financiación, pero no se reportan los potenciales conflictos de interés. |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Narajczyk 2012 (39) |
|---|--|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo está descrito en la última frase de la introducción. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Parcialmente, solo citan el número de casos y el tipo de MPS. No describen edad ni género. |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcialmente. Solo describen los criterios de inclusión y hacen referencia a que utilizaron los mismos del estudio de Piotrowska et al. No reportan los criterios de exclusión. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado. |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No, los pacientes entraron en el estudio en diferentes grados de severidad de la enfermedad. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente detallada (dosis, frecuencia, duración, fabricación). |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Sí. No se describen co-intervenciones dentro del protocolo del estudio ni en el ámbito familiar, pero es improbable que las potenciales co-intervenciones pudieran interferir en la morfología del cabello. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés están correctamente descritos en el apartado de Métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, el desenlace de interés fue correctamente medido utilizando un modo objetivo (escala semicuantitativa). |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, el desenlace de interés se midió antes y después de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | Parcialmente. Indican que se utilizó el test de t-Student y se consideró un p valor <0.05 estadísticamente significativo, y este test sería adecuado para la comparación de resultados entre los grupos que reciben distintas dosis de genisteína. Sin embargo, no indican si aplicaron el test para medidas apareadas en la comparación entre valores basales y valores a los 12 m. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, el seguimiento fue de 12 meses. |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí. No hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | Sí, el estudio facilita los valores medio y desviación estándar de la escala de morfología del pelo. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí, se cita claramente que no hubo efectos adversos atribuibles a la intervención. |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Parcialmente. A pesar de que los resultados responden a la pregunta de investigación, estos hallazgos no permiten asegurar que el estudio de morfología del pelo se comporte realmente como un biomarcador de respuesta al tratamiento. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | Sí, se reporta claramente las fuentes de financiación y los potenciales conflictos de interés. |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Delgadillo 2011 (11) |
|---|---|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo del estudio está expresado claramente en el resumen y al final de la introducción. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Sí, las características de los pacientes incluidos (edad, género, tipo de MPS III, escala de discapacidad basal) se describen en la tabla 2 y en el texto del apartado de resultados. |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado. |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial, ya que se describen los criterios de inclusión, pero no los de exclusión. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado. |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No, los pacientes entraron en el estudio con escalas de discapacidad basal diferentes. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente reportada (composición del fármaco, dosis, frecuencia y vía de administración y duración). |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Parcialmente. No se describen co-intervenciones en el estudio, y aunque los tratamientos sintomáticos disponibles (melatonina, medicación psicotrópica, etc.) no interfieren con los desenlaces principales, sí que podrían interferir con las valoraciones cognitivas. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés están claramente reportados en el apartado de Métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés fueron medidos adecuadamente. Algunos con métodos objetivos (analítica y morfología del cabello) y otros con métodos subjetivos (cuestionario de discapacidad) |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, todos los desenlaces de interés se midieron en el momento basal y al final de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | Sí, se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de medias entre los resultados basales y a los 12 meses. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, el tiempo de seguimiento está correctamente reportado. |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí, no hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | Sí, se reportó la desviación estándar para todos los resultados relevantes. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí, se reporta en los resultados que no se observaron efectos adversos en ningún paciente |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí, las conclusiones del estudio fueron respaldadas por los resultados y responden a los objetivos del estudio. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | No reportados |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Piotrowska 2011 (9) |
|---|---|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo está correctamente descrito en el resumen, al final de la introducción y al inicio de la discusión. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Sí, las características de los pacientes incluidos (edad, género, tipo de MPS III, peso) se describen en resultados y en la tabla I del mismo apartado. |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial ya que solo citan los criterios de inclusión. Estos están descritos en forma clara y son replicables. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No, los pacientes entraron en el estudio en diferentes etapas o grados de severidad de la enfermedad. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente detallada (dosis, frecuencia, vía de administración, duración, fabricación). |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | Parcialmente. No se describen co-intervenciones en el estudio, y aunque los tratamientos sintomáticos disponibles (melatonina, medicación psicotrópica, etc.) no interfieren con los desenlaces principales, sí que podrían interferir con las valoraciones cognitivas. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés están correctamente descritos en el apartado de Métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, los desenlaces de interés fueron correctamente medidos. Dos fueron medidos objetivamente y 1 de modo subjetivo aunque con instrucciones de ser lo más objetivo posible (respuestas a cuestionario). |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, los 3 desenlaces de interés fueron medidos antes y después de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | Sí, se utilizó el test de Wilcoxon y se consideró un p valor <0.05 estadísticamente significativo. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, se reportó el tiempo de duración de seguimiento claramente (12 meses). |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí. No hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | No reportados. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí. Se cita claramente que no hubo efectos adversos atribuibles a la intervención. |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí, las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y concuerdan con los resultados obtenidos. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | Sí, se reporta claramente las fuentes de financiación y los potenciales conflictos de interés. |

| Escala de calidad metodológica IHE (23) | Piotrowska 2011 (40) |
|---|--|
| Objetivo del estudio | |
| 1. ¿Se presentan claramente la hipótesis/objetivo? | Sí, el objetivo está correctamente descrito en el resumen, al final de la introducción y al inicio de la discusión. |
| Población de estudio | |
| 2. ¿Se describen las características de la muestra? | Sí, las características de los pacientes incluidos (edad, género, tipo de MPS III, peso) se describen en resultados y en la tabla I del mismo apartado. |
| 3. ¿Fue el reclutamiento multicéntrico? | No reportado |
| 4. ¿Fueron los criterios I/E explícitos y apropiados? | Parcial, ya que solo citan los criterios de inclusión. Estos están descritos en forma clara y son replicables. |
| 5. ¿Se reclutan consecutivamente los participantes? | No reportado |
| 6. ¿Los participantes se incluyen en un estadio similar de la enfermedad? | No, los pacientes entraron en el estudio en diferentes etapas o grados de severidad de la enfermedad. |
| Intervención y co-intervención | |
| 7. ¿Se describe claramente la intervención? | Sí, la intervención está claramente detallada (dosis, frecuencia, vía de administración, duración, fabricación). |
| 8. ¿Se describen claramente las co-intervenciones? | No. No se describen co-intervenciones en el estudio ni en el ámbito familiar, y los tratamientos sintomáticos disponibles (administración de melatonina, fármacos psicotrópicos, etc.) podrían interferir con las valoraciones cognitivas. |
| Medidas de desenlace | |
| 9. ¿Se describen claramente los desenlaces? | Sí, el desenlace de interés (función cognitiva) está correctamente descrito en el apartado de Métodos. |
| 10. ¿Se utilizan métodos apropiados para la medición de los desenlaces? | Sí, el desenlace de interés fue correctamente medido, mediante una escala validada objetiva y adicionalmente de modo subjetivo, aunque con instrucciones de ser lo más objetivo posible (respuestas a cuestionario). |
| 11. ¿Los desenlaces se miden antes y después de la intervención? | Sí, el desenlace de interés fue medido antes y después de la intervención. |
| Análisis estadístico | |
| 12. ¿Se aplican test estadísticos apropiados? | No aplicable, dado que no realizan análisis estadístico de resultados. |
| Resultados y conclusiones | |
| 13. ¿Se informa de la duración del seguimiento? | Sí, se reportó el tiempo de duración de seguimiento claramente (12 meses). |
| 14. ¿Se informa de las pérdidas de seguimiento? | Sí. No hubo pérdidas en el seguimiento. |
| 15. ¿Se dan estimaciones de la variabilidad aleatoria en los análisis de datos? | No reportados. |
| 16. ¿Se informan los sucesos adversos? | Sí. Se cita claramente que no hubo efectos adversos atribuibles a la intervención. |
| 17. ¿Los resultados apoyan las conclusiones? | Sí, las conclusiones del estudio responden a la pregunta de investigación y concuerdan con los resultados obtenidos. |
| Conflicto de intereses y fuentes de financiación | |
| 18. ¿Se informan los conflictos de interés y las fuentes de financiación? | Sí, se reporta claramente las fuentes de financiación y los potenciales conflictos de interés. |

