

2026

IDURSULFASA PARA TRATAMIENTO DE MPS II (MUCOPOLISACARIDOSIS II)

INFORME RÁPIDO

AETS Mendoza



SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

I. RESUMEN

II. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

I. RESUMEN

Introducción: La mucopolisacaridosis II (MPS II o síndrome de Hunter) es una enfermedad poco frecuente, causada por deficiencia de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (I2S), responsable de catalizar la hidrólisis de los grupos sulfato de los glicosaminoglicanos (GAG). Esto provoca la acumulación de GAG no degradados en diversos órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso central, produciendo un amplio espectro de manifestaciones clínicas crónicas y progresivas. Es una enfermedad genética ligada al cromosoma X y afecta, casi exclusivamente, a varones, la incidencia estimada es de 1: 166.000 varones nacidos vivos. Se distinguen 2 formas según afectación del SNC: neuronopática (grave), con deterioro cognitivo progresivo y mortalidad prematura y la forma no neuronopática sin déficit intelectual y supervivencia hasta la edad adulta. El diagnóstico se basa en la detección de glicosaminoglicanos urinarios y se confirma mediante dosaje enzimático de I2S y el análisis de mutaciones en el gen I2S. El tratamiento es sintomático con abordaje multidisciplinario y el tratamiento específico consiste en la terapia de reemplazo enzimático de I2S mediante la administración intravenosa de la enzima recombinante humana idursulfasa. **Tecnología:** La idursulfasa es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, producida mediante técnica de ADN recombinante, indicado para el tratamiento a largo plazo, como terapia de reemplazo enzimático en pacientes con MPS II. La dosis para niños y adolescentes es de 0,5 mg/kg de peso, administrado semanalmente por perfusión intravenosa. Las reacciones adversas más frecuentes son las relacionadas con la infusión y excepcionalmente, reacciones graves como shock anafiláctico. **Objetivo:** Sintetizar la evidencia sobre eficacia y seguridad de idursulfasa i.v. y estimar el costo del tratamiento anual en el subsector público del sistema de salud de la provincia de Mendoza. **Metodología:** Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos indexadas, basada en una pregunta PICO. Además, se efectuó una búsqueda complementaria en registros de ensayos clínicos y en sitios web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias para identificar estudios en curso o información adicional relevante. **Resultados:** Se identificaron 17 documentos relevantes para este informe. En relación con los desenlaces prioritarios, los estudios no evaluaron de manera consistente mortalidad ni tasas de hospitalización. La información sobre supervivencia proviene principalmente de evidencia observacional basada en registros. En cuanto a la capacidad funcional, algunos estudios reportaron mejoras en la prueba de caminata de seis minutos. Respecto a la seguridad, los estudios identificaron principalmente reacciones asociadas a la infusión durante el tratamiento. **Conclusión:** Idursulfasa i.v. presenta beneficios clínicos limitados en pacientes con MPS II, su indicación en presencia de daño neurológico o cognitivo severo no resulta apropiada, dado que no modifica la progresión del compromiso neurológico. En este contexto, presentaría un perfil de costo-oportunidad muy desfavorable, lo que plantea desafíos para la sostenibilidad del sistema de salud.

Fecha de publicación: 11-03-2026.



II. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

El presente informe de evaluación se elabora considerando la consulta recibida respecto de la pertinencia de indicación del medicamento idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa, para el tratamiento de la Mucopolisacaridosis II, particularmente en relación con su impacto en la progresión de la enfermedad, el beneficio clínico esperado y la evidencia científica disponible que la respalde.

Contenido

1- Introducción	4
Consulta recibida	5
2- Tecnología	5
3- Objetivo y pregunta de investigación	6
4- Metodología	9
5- Resultados	10
5.1- Búsqueda bibliográfica	10
5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad	10
5.3- Otros informes de ETS	13
5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura	14
5.5- Estimación del costo de la tecnología	17
5.5.1- Estimación de la población objeto	17
5.5.2- Estimación del costo anual	18
6- Conclusión	19
7- Bibliografía	21



1- Introducción

La mucopolisacaridosis II (MPS II o síndrome de Hunter) es una enfermedad poco frecuente, causada por deficiencia de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa (I2S), responsable de catalizar la hidrólisis de los grupos sulfato de los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato, paso necesario para su degradación lisosomal. La deficiencia de I2S provoca la acumulación de GAG no degradados en los lisosomas de diversos órganos y tejidos, incluido el sistema nervioso central, lo que provoca la disfunción de múltiples órganos y sistemas, produciendo un amplio espectro de manifestaciones clínicas crónicas y progresivas.¹

La MPS II es una enfermedad genética con herencia recesiva ligada al cromosoma X (Xq28) y afecta, casi exclusivamente, a varones.²

Los síntomas más comunes de la MPS II son producto de la disfunción multisistémica por acumulación progresiva de GAG en órganos y tejidos e incluyen: restricción del crecimiento, anomalías esqueléticas, rasgos faciales toscos, rigidez articular, hepatoesplenomegalia, infecciones recurrentes, complicaciones neurológicas, obstrucción de las vías respiratorias superiores y enfermedad cardíaca valvular. La presentación clínica es heterogénea, sin embargo, se distinguen 2 formas de acuerdo con la presencia o no de declinación cognitiva: la forma neuronopática (forma grave, 60-80% casos) con afectación del sistema nervioso central (SNC), que se manifiesta en la infancia temprana (entre 2 y 4 años) y a menudo conduce a un deterioro cognitivo progresivo y mortalidad prematura durante la primera o segunda década de vida, y la forma no neuronopática o atenuada asociada con una mínima afectación neurológica sin déficit intelectual y supervivencia hasta la edad adulta.³⁻⁵

Las limitaciones más importantes en la calidad de vida de las personas con MPS II, se producen por la afectación neurológica y las anomalías físicas progresivas cardíacas, respiratorias y de movilidad.⁶

El diagnóstico se basa en la detección de glicosaminoglicanos urinarios y se confirma mediante dosaje enzimático de I2S y el análisis de mutaciones en el gen I2S.¹

La MPS II es una enfermedad poco frecuente, su incidencia estimada es de 1: 166.000 varones nacidos vivos.⁵

El tratamiento sintomático requiere un abordaje multidisciplinario de profesionales y su objetivo es anticiparse a posibles complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además, se debe considerar la orientación educativa, conductual, el manejo psicológico y tratamiento medicamentoso, especialmente en pacientes que presentan hiperactividad y conducta agresiva.

El tratamiento específico consiste en la terapia de reemplazo enzimático de I2S mediante la administración intravenosa de la enzima recombinante humana idursulfasa,



fundamentalmente en los pacientes con la forma leve. Idursulfasa no atraviesa la barrera hematoencefálica por lo que, su indicación en pacientes con evidencias de deterioro cognitivo progresivo y significativo (forma grave) es motivo de controversia. El trasplante de células hematopoyéticas no ha demostrado eficacia en la MPS II.^{2,7}

Consulta recibida

En la tabla 1 se detalla la consulta recibida.

Tabla 1: Tecnología sanitaria evaluada.

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza.	Idursulfasa 0,5 mg /kg por semana, i.v.	Mucopolisacaridosis II o Síndrome de Hunter.

Se realiza el presente informe rápido de Evaluación de la Tecnología Sanitaria (ETS) en el marco de solicitud del Ministerio de Salud de la provincia de Mendoza.

2- Tecnología

La idursulfasa (Código ATC: A16AB09) es una forma purificada de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfatasa, producida mediante técnica de ADN recombinante en una línea de células humanas, que proporciona un perfil de glicosilación humana análoga a la enzima que se produce naturalmente.

Idursulfasa está indicado para el tratamiento a largo plazo, como terapia de reemplazo enzimático en pacientes con síndrome de Hunter (MPS II), para catabolizar los glicosaminoglicanos (GAG) dermatán sulfato y heparán sulfato por escisión de los grupos sulfatos ligados a los oligosacáridos. La idursulfasa es captada mediante mecanismos mediados por receptores selectivos (receptores de manosa-6-fosfato), lo que lleva a la internalización celular de la enzima, orientándola hacia los lisosomas intracelulares y en consecuencia, hacia el catabolismo de los GAG acumulados.

La dosis para niños y adolescentes es de 0,5 mg/kg de peso corporal por semana y se administra mediante perfusión intravenosa durante un período de 3 horas, que puede ser gradualmente reducido a 1 hora si no se observa ninguna reacción asociada a la perfusión.⁸

Las reacciones adversas más frecuentes son las relacionadas con la infusión (cefaleas, eritemas, fiebre, urticaria o erupción cutánea), que pueden aparecer hasta 24 horas después de administrar el tratamiento y excepcionalmente, reacciones graves como shock anafiláctico.²

En 2006, la Food and Drug Administration (FDA), aprobó Elaprase® (idursulfasa) para el tratamiento de pacientes con síndrome de Hunter o mucopolisacaridosis II (MPS II). Posteriormente en 2007, la European Medicines Agency (EMA) y Health Canada aprobaron



Elaprase® (idursulfasa) para la misma indicación. En el caso de la EMA, la autorización se otorgó bajo circunstancias excepcionales y sujeta a vigilancia adicional, incorporando modificaciones en los términos de la autorización inicial, principalmente vinculadas al monitoreo del perfil de seguridad. Health Canada basó su decisión en la evaluación de la evidencia disponible sobre calidad, seguridad y eficacia, concluyendo que el balance beneficio/riesgo resultaba favorable para su utilización como terapia de reemplazo enzimático en esta población.⁹⁻¹¹

En Argentina, ANMAT autorizó en el año 2011, el registro de la especialidad medicinal Elaprase® (Disposición ANMAT N° 6.411/11) N° Certificado 56.446, desde entonces el registro sanitario de la especialidad medicinal ha sido actualizado varias veces (Disposiciones ANMAT N° 5.322/13 y 5.753/20).^{12,13} Actualmente, la titularidad del registro pertenece al laboratorio Takeda Argentina Sociedad Anónima. En la tabla 2 se detalla la presentación autorizada en Argentina.

Tabla 2: Presentación autorizada para comercialización en Argentina.

Nombre comercial	Laboratorio	N° certificado	Forma farmacéutica	Presentación	Precio (\$) ARG)*
Elaprase®	Takeda Argentina S.A.	56.446	Solución inyectable para infusión	Frasco ampolla 6mg/3ml	\$ 6.304.722,89

Fuente: ANMAT, Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM).

*Precio promedio llamado a licitación del Ministerio de Salud de la Nación.

3- Objetivo y pregunta de investigación

Objetivos:

- Sintetizar la evidencia sobre eficacia y seguridad de idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa (i.v.), para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de Mucopolisacaridosis II.
- Estimar el costo del tratamiento anual de, idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa (i.v.), en pacientes pediátricos con Mucopolisacaridosis II, en el subsector público del sistema de salud de la provincia de Mendoza.

Preguntas de investigación:



- A. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa (i.v.), en pacientes pediátricos con diagnóstico de MPS II?
- B. ¿Cuál es el costo del tratamiento con idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa (i.v.) para la población destinataria?
- C. ¿Existen aspectos de implementación al considerar su utilización?

En la tabla 3 se formuló la pregunta de investigación en formato PICO y los criterios de elección de los estudios.

Tabla 3: Pregunta de investigación en formato PICO y criterios de elección de los estudios.

POBLACIÓN	Pacientes pediátricos con diagnóstico de MPS II.
INTERVENCIÓN	Tratamiento sintomático de sostén + terapia de reemplazo enzimático: Idursulfasa 0,5 mg/kg por semana por vía intravenosa.
COMPARADOR	Terapia estándar.*
RESULTADOS	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mortalidad. ● Tasa de hospitalizaciones. ● Capacidad funcional: prueba de marcha de 6 minutos (PM6M). <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Eventos adversos graves.
ESTUDIOS	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, meta-análisis, ensayos clínicos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

PICO: población, intervención, comparador y resultados (por outcome del inglés).

*Terapia estándar definida como el tratamiento sintomático de las complicaciones con abordaje multidisciplinario que incluye entre otros:

Evaluación y tratamiento de alteraciones óseas: fisioterapia, pueden ser necesarias intervenciones para la fijación de la columna, liberación de tendones en las manos y cirugía de la cadera, así como medidas para una adecuada mineralización ósea.

Alteraciones cardíacas: pueden requerirse intervenciones quirúrgicas para el reemplazo valvular, fármacos antiarrítmicos y anticoagulantes.



Problemas de la vía aérea superior: amigdalectomía y adenoidectomía y colocación de drenajes transtimpánicos; tratamiento antibiótico y broncodilatador para infecciones recurrentes.

Alteraciones oftalmológicas: valoración del oftalmólogo incluyendo medición de la presión intraocular y electroretinografía.

Alteraciones otorrinolaringológicas: mediante otoscopia, nasofibrolaringoscopia, audiometría, timpanometría, impedanciometría.

Seguimiento neurológico: intervenciones para colocación de drenaje ventriculoperitoneal, descompresión de la médula o fijación de la columna vertebral, tratamiento médico con antiepilépticos y antipsicóticos.

Definición de desenlaces:

Mortalidad: muerte por cualquier causa ocurrida durante el período de seguimiento reportado en los estudios incluidos, generalmente expresada como número o proporción de pacientes fallecidos o mediante medidas de tiempo hasta el evento (por ejemplo, hazard ratio o supervivencia estimada).

Tasa de hospitalizaciones: número o proporción de pacientes que requirieron ingreso hospitalario durante el seguimiento del estudio, reportado como frecuencia absoluta o tasa de hospitalización.

Capacidad funcional (prueba de marcha de seis minutos, PM6M): distancia total recorrida por el paciente durante seis minutos caminando en una superficie plana, expresada en metros (m). La prueba se realiza siguiendo protocolos estandarizados, como los establecidos por la American Thoracic Society (ATS), en los que el paciente camina de ida y vuelta a lo largo de un corredor previamente medido durante seis minutos, registrándose la distancia total recorrida.

Eventos adversos graves: eventos adversos que resultan en muerte, ponen en riesgo la vida del paciente, requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización, o producen discapacidad significativa, según lo reportado en los estudios incluidos.

Otros desenlaces:

Algunos estudios reportaron resultados adicionales que no fueron considerados desenlaces prioritarios en el presente informe, ya que corresponden principalmente a marcadores bioquímicos o medidas intermedias, cuya relevancia clínica directa es más limitada o cuya medición no se encuentra completamente estandarizada entre los estudios. Entre estos se incluyen:



Glucosaminoglicanos urinarios (GAGs): concentración de glucosaminoglicanos eliminados en orina, utilizada como marcador bioquímico de acumulación de sustrato. Se expresa generalmente como cantidad de GAG ajustada por creatinina urinaria (por ejemplo, mg GAG/mmol o mg GAG/g de creatinina) o como variación porcentual respecto al valor basal.

Capacidad vital forzada (CVF): volumen máximo de aire que puede exhalarse de forma forzada tras una inspiración completa, medido mediante espirometría. Se expresa habitualmente como porcentaje del valor predicho según edad, sexo y talla o como cambio respecto al valor basal.

Visceromegalia: aumento del tamaño de órganos abdominales, principalmente hígado y bazo, asociado a la acumulación de glicosaminoglicanos. Se evalúa mediante técnicas de imagen abdominal y se expresa generalmente como volumen del órgano normalizado por peso corporal (mL/kg) o como variación porcentual respecto al valor basal.

4- Metodología

Se formuló una pregunta de investigación estructurada según el esquema PICO y se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE, Epistemonikos, CENTRAL y Scielo con el objetivo de identificar estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la idursulfasa administrada por vía intravenosa en pacientes con Mucopolisacaridosis II (síndrome de Hunter). Para MEDLINE se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ("Mucopolysaccharidosis II"[Mesh] OR "Mucopolysaccharidosis type II"[tiab] OR "Hunter syndrome"[tiab] OR "MPS II"[tiab]) AND (idursulfase[tiab] OR idursulfasa[tiab] OR Elaprased[tiab] OR idursulfase[Supplementary Concept]). Las estrategias fueron adaptadas a la sintaxis y a los términos controlados correspondientes a cada una de las bases de datos consultadas. Debido a la baja frecuencia de la enfermedad y a la limitada disponibilidad de estudios recientes sobre esta intervención, la búsqueda se realizó sin restricciones por idioma ni por fecha de publicación, con el objetivo de maximizar la recuperación de la evidencia disponible. Asimismo, se efectuó una búsqueda complementaria en registros internacionales de ensayos clínicos, clinicaltrials.gov y en sitios web de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) para identificar estudios en curso, evidencia no publicada y documentos de evaluación relevantes. La gestión de referencias, eliminación de duplicados y proceso de selección de estudios se realizaron mediante la plataforma Rayyan. La inclusión de los estudios fue guiada por los criterios definidos en la pregunta PICO, considerando la población, la intervención, los comparadores, los desenlaces de interés y los diseños de estudio elegibles previamente especificados. En particular, se incluyeron únicamente estudios que evaluaran idursulfasa administrada por vía endovenosa, excluyéndose estudios que evaluaran otras vías de administración (por ejemplo, intratecal) o intervenciones farmacológicas diferentes. Para el análisis económico se estimó el costo de la tecnología por medio de un rango para la indicación de dosis por kilo de pacientes pediátricos y el precio licitado por el Ministerio de Salud de la Nación.



5- Resultados

5.1- Búsqueda bibliográfica

Se identificaron un total de 384 registros a través de la búsqueda en bases de datos bibliográficas. Específicamente, se recuperaron 244 registros en MEDLINE, 48 en CENTRAL, 86 en Epistemonikos y 6 en SciELO. Tras la eliminación de 120 registros duplicados, se procedió al cribado por título y resumen. Posteriormente, se realizó la evaluación a texto completo de los artículos identificados como potencialmente relevantes.

Finalmente, se incluyeron 5 (cinco) estudios correspondientes a ensayos clínicos prospectivos que evaluaron la eficacia y seguridad de la idursulfasa administrada por vía intravenosa en pacientes con Mucopolisacaridosis II. Durante el proceso de selección se identificaron además siete revisiones sistemáticas, las cuales fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos para el presente informe (PRISMA). En particular, algunas presentaban limitaciones metodológicas o baja calidad, otras incluían diseños de estudio que no fueron priorizados en el presente análisis. En un caso particular, la revisión incluía únicamente un estudio que ya había sido evaluado en el presente análisis.

Adicionalmente, debido a su relevancia para evaluar resultados clínicos en condiciones de práctica clínica real, se incorporó un análisis retrospectivo basado en el registro internacional Hunter Outcome Survey (HOS), correspondiente a Urton et al., 2017, que incluyó pacientes tratados y no tratados con idursulfasa.

Asimismo, se identificaron 5 (cinco) documentos provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, 2 (dos) guías de práctica clínica, 1 (un) protocolo y 3 (tres) políticas de cobertura relevantes, los cuales fueron considerados con el objetivo de contextualizar la evidencia disponible sobre el uso de idursulfasa en el tratamiento de la mucopolisacaridosis II.

5.2- Efectos para la salud: eficacia y seguridad

Se incluyeron 6 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de la idursulfasa administrada por vía intravenosa en pacientes con mucopolisacaridosis II.

Mortalidad

La evidencia sobre mortalidad fue limitada en los ensayos clínicos incluidos. En general, los estudios presentaron tamaños muestrales reducidos y períodos de seguimiento relativamente cortos, y fueron diseñados principalmente para evaluar desenlaces funcionales, respiratorios y bioquímicos asociados a la enfermedad. En consecuencia, la mortalidad no fue evaluada como desenlace en estos estudios.

La evidencia sobre mortalidad proviene principalmente de estudios observacionales. Urton et al., 2017 compararon pacientes tratados con idursulfasa frente a no tratados. La



mortalidad fue menor en el grupo tratado (124/800; 15,5%) que en el no tratado (28/95; 29,5%), con un hazard ratio de 0,46 (IC 95%: 0,29–0,72).

Tasa de hospitalizaciones

La evidencia sobre tasas de hospitalización fue muy limitada. Los ensayos clínicos incluidos se centraron principalmente en evaluar desenlaces funcionales, respiratorios y bioquímicos asociados a la enfermedad, así como parámetros de seguridad, por lo que las hospitalizaciones no fueron evaluadas como desenlace en estos estudios.

Asimismo, el análisis observacional del registro Hunter Outcome Survey (HOS) reportado por Urton et al., 2017 se enfocó en resultados de supervivencia, por lo que no se identificaron datos comparativos sobre tasas de hospitalización entre pacientes tratados y no tratados.

Prueba de marcha de 6 minutos

La prueba de marcha de seis minutos (PM6M) fue evaluada principalmente en el ensayo clínico pivotal y en su estudio de extensión. En Muenzer et al., 2006, los pacientes tratados con idursulfasa semanalmente mostraron a las 53 semanas una mejora media de 44 m respecto al basal, en comparación con 7 m en el grupo placebo, diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p \approx 0,001$).

En el estudio de extensión Muenzer et al., 2011, la distancia recorrida en la PM6M mostró incrementos estadísticamente significativos respecto al basal durante el tratamiento, con mejoras de 14 a 42 m durante el seguimiento, y un aumento de 48 ± 13 m a los 36 meses en pacientes mayores de 18 años.

Seguridad: eventos adversos graves

La seguridad de idursulfasa fue evaluada en los estudios clínicos incluidos mediante el registro de eventos adversos y eventos adversos graves. Entre los eventos adversos reportados se identificaron principalmente reacciones asociadas a la infusión, incluyendo fiebre, rash cutáneo, urticaria, prurito, cefalea, náuseas, vómitos y escalofríos, así como reacciones de hipersensibilidad. En algunos casos también se reportaron infecciones respiratorias, dolor abdominal y eventos relacionados con la administración intravenosa. En los estudios analizados, los eventos adversos graves se definieron como aquellos que resultan en muerte, ponen en riesgo la vida del paciente, requieren hospitalización o prolongación de la hospitalización, o generan discapacidad significativa, de acuerdo con las definiciones empleadas en los ensayos clínicos.

En el ensayo clínico pivotal (Muenzer et al., 2006), se reportaron 49 eventos adversos graves en 26 pacientes durante el estudio. De éstos, 18 eventos ocurrieron en 8 pacientes del grupo tratado con idursulfasa cada dos semanas, y 13 eventos en 9 pacientes del grupo tratado semanalmente. La mayoría de los eventos adversos graves fueron considerados no relacionados con el tratamiento, aunque tres pacientes presentaron eventos considerados posiblemente o probablemente relacionados con el fármaco.



En el estudio abierto realizado en Japón (Okuyama et al., 2010), se reportaron dos reacciones relacionadas con la infusión consideradas graves y un fallecimiento no atribuido al tratamiento.

En el estudio pediátrico (Giugliani et al., 2014), 13 de los 28 pacientes (46%) presentaron al menos un evento adverso grave durante el período de seguimiento.

Otros desenlaces presentes en los estudios

En los estudios incluidos también se observaron reducciones en los niveles urinarios de glucosaminoglicanos (uGAG) y mejoras en parámetros de visceromegalias, como la disminución del volumen hepático y esplénico durante el tratamiento con idursulfasa. Sin embargo, estos resultados no fueron considerados desenlaces prioritarios en el presente informe, dado que corresponden principalmente a marcadores bioquímicos o medidas intermedias, cuya relevancia clínica directa y estandarización como desenlaces clínicamente significativos, es limitada en comparación con resultados funcionales o de supervivencia.

En la tabla 4 se resumen los estudios seleccionados.



Tabla 4: Resumen de estudios seleccionados.

Estudio	Criterios de inclusión - población	Intervención y comparador	Resultados	Observaciones
Muenzer et al. 2006 DOI: 10.1097/01.gim.000 0232477.37660.fb	Pacientes con mucopolisacaridos is II sin fenotipo grave. N= 96.	I: idursulfasa 0,5 mg/kg semanal o cada 15 días. C: placebo.	Mortalidad: no reportado. Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: +44 m vs +7 m placebo (p≈ 0,001). SAE: 49 eventos en 26 pacientes.	Ensayo fase II/III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.
Muenzer et al. 2007 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.09.001 .	Pacientes con mucopolisacaridos is II. N= 12.	I: idursulfasa en distintas dosis. C: s/comparador.	Mortalidad: no reportado. Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: mejora media≈ 48 m respecto al basal a 48 semanas. SAE: no reportado.	Ensayo fase I/II con fase doble ciego y extensión abierta.
Muenzer et al. 2011 https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181fea459	Pacientes del ensayo pivotal previo. N= 96.	I: idursulfasa 0,5 mg/kg semanal. C: s/comparador.	Mortalidad: no reportado. Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: +14 a +42 m durante seguimiento; +48 ± 13 m a 36 meses (> 18 años). SAE: no reportado.	Estudio multicéntrico abierto de extensión.
Okuyama et al. 2010 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.08.006	Pacientes con mucopolisacaridos is II. N= 10.	I: idursulfasa 0,5 mg/kg semanal. C: sin comparador.	Mortalidad: 1 muerte no relacionada. Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: no reportado. SAE: 2 reacciones graves relacionadas con infusión.	Ensayo multicéntrico abierto (Japón).
Giuliani et al. 2014 DOI: 10.1038/gim.2013.162	Pacientes pediátricos con mucopolisacaridos is II. N= 28.	I: idursulfasa 0,5 mg/kg semanal. C: s/comparador.	Mortalidad: no reportado. Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: no reportado. SAE: 13/28 pacientes (46%).	Estudio multicéntrico abierto enfocado en seguridad.
Urton et al. 2017 Registro HOS DOI: 10.1007/s10545-017-0075-x	Registro Hunter Outcome Survey (HOS). N= 895.	I: idursulfasa. C: pacientes no tratados.	Mortalidad: 124/800 (15,5%) vs 28/95 (29,5%); HR 0,46 (IC 95%: 0,29–0,72). Hospitalizaciones: no reportado. PM6M: no reportado. SAE: no reportado.	Estudio observacional retrospectivo basado en registro. A cargo del patrocinador.

HOS: Hunter Outcome Survey; I: Intervención; C: Comparado; PM6M: Prueba de la marcha de seis minutos; SAE: Eventos adversos severos.

5.3- Otros informes de ETS

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de Perú publicó en 2018 un dictamen preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria (N° 045 SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018) sobre “Eficacia y seguridad de Idursulfasa en el tratamiento del Síndrome de Hunter” y en 2024, una actualización (N° 010-DETS-IETSI-2024). En ambos



informes el IETSI dictaminó la no aprobación de uso de idursulfasa para el tratamiento de pacientes con MPS II, debido a que no ha demostrado ser más eficaz o segura que la mejor terapia de soporte. Además, por el elevado costo de idursulfasa, el costo de oportunidad no se asume como favorable, lo que pone en riesgo la financiación de otras tecnologías que sí han probado ser eficaces y/o seguras.^{14,15}

La Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud (CONITEC) de Brasil, elaboró en 2024 el Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas de Mucopolisacaridosis II (Recomendación N° 90), que fue aprobado en 2025, por ordenanza conjunta (N° 11/25) de la Secretaría de Atención Especializada en Salud (SAES) y la Secretaría de Ciencia, Tecnología, Innovación y Complejo Económico-Industrial de la Salud (SECTICS). El Protocolo contiene el concepto general de la Mucopolisacaridosis II, los criterios diagnósticos, criterios de inclusión y exclusión, el tratamiento y los mecanismos de regulación, control y evaluación. Como criterios de inclusión consideran a pacientes con diagnóstico confirmado y sin regresión neurológica, mientras que los de exclusión corresponden a regresión neurológica y condición médica irreversible que implique sobrevida menor a 6 meses. Lo establecido en el protocolo debe ser utilizado por las Secretarías de Salud de los Estados, del Distrito Federal y de los Municipios en, la regulación del acceso a la atención, la autorización, el registro y el reembolso de los procedimientos correspondientes.^{16,17}

En 2018 la Agencia de Calidad y Evaluación de Cataluña (AQuAS, por sus siglas en catalán) de España, actualizó el informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con mucopolisacaridosis I, II y VI (2009), en el cual evaluaron la eficacia, la seguridad y la eficiencia del tratamiento de sustitución enzimática en pacientes con enfermedades por depósito lisosomal. En el informe inicial concluyen que deberían definirse las condiciones de indicación con el consenso, dado el reducido beneficio aparente en la distancia caminada, capacidad respiratoria y organomegalia, así como la falta de evidencia sobre el impacto en la calidad de vida, en la evolución de enfermedad neurológica, y el elevado coste-oportunidad de estos tratamientos en un contexto de recursos limitados. En el informe de actualización 2018 no se aportaron nuevos resultados relevantes, con calidad de la evidencia de baja a moderada.¹⁸

En 2007 el Comité Canadiense de Expertos en Evaluación de Medicamentos (CEDAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia de Medicamentos de Canadá (CAD, por sus siglas en inglés), recomendó la no administración de idursulfasa dado que, no demostró que mejore resultados clínicamente relevantes como la calidad de vida, dolor, las tasas de hospitalización o los recursos necesarios para el apoyo a la atención domiciliaria. Además que es poco probable que idursulfasa entre en el SNC, por lo que no se espera que mejore las complicaciones neurológicas de la MPS II. En cuanto al alto costo de la tecnología, el Comité consideró que no está justificado dada la falta de evidencia de mejora en los resultados clínicamente importantes.¹⁹



No se identificaron informes de ETS de idursulfasa i.v. para MPS II en: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), ni otras agencias como IQWIG, AETSU, o redes de ETS como INAHTA.

5.4- Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

La Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis de II (MPS-II) o Enfermedad de Hunter (2011), de la Sociedad Argentina de Pediatría, menciona que la terapia de reemplazo enzimático (TRE) con idursulfasa, disminuye la organomegalia, reduce la hipertrofia ventricular izquierda y mejora la amplitud de movilidad articular. No demostró beneficios en la disostosis ósea ni en la patología valvular cardíaca, además, que Idursulfase no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que su efecto sobre el SNC es nulo. También establece que se debe ofrecer el tratamiento a todos los pacientes con fenotipo leve, mientras que las formas graves, debe quedar a criterio de los médicos tratantes, en consenso con el Comité de Ética de la Institución y con la familia, para decidir si es adecuado iniciar la terapia cuando el paciente ya presenta evidencias de deterioro cognitivo progresivo y significativo.²

El Centro de Referencia de Enfermedades Lisosomales (CRML) de Francia, publicó en 2025 el protocolo nacional para el diagnóstico, tratamiento y atención de pacientes con mucopolisacaridosis (MPS), para el cual utilizó metodología propuesta por la Autoridad Nacional de Salud de Francia (HAS). Sin embargo, HAS no participó en su desarrollo. En dicho documento se menciona que idursulfasa ha demostrado eficacia en la prueba de marcha de 6 minutos, la reducción del volumen del bazo e hígado, la frecuencia de las infecciones respiratorias y la disminución de la excreción urinaria de GAG. En cambio, la enzima no tiene acción a nivel neurológico (no atraviesa la barrera hematoencefálica) y provoca un empeoramiento progresivo de los trastornos neurológicos, la discapacidad intelectual y problemas de conducta, que suelen ser graves en casos de afectación neurodegenerativa.²⁰

La Guía para el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Hunter para médicos clínicos en América Latina (2014), establece el beneficio del tratamiento temprano con TRE y en pacientes con fenotipo grave y evidencia de degeneración cognitiva significativa, la decisión de iniciar la TRE recae en los médicos tratantes, el comité de ética de la institución y la familia del paciente.¹

En Argentina, la MPS II forma parte del listado de enfermedades poco frecuentes (EPOF), aprobadas por Resolución 307/23 según lo establece la Ley N° 26.689. Además, el Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades (SURGE) de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS) incluye a idursulfasa para el tratamiento de MPS II, en pacientes con actividad disminuída de la enzima iduronato sulfatasa y fenotipo leve, como medicamento sujeto a reintegro (Anexo V, Resolución 465/21), ya que forma parte de las prestaciones de alto impacto económico. Por este mecanismo las Obras Sociales recuperan fondos por tratamientos costosos y poco frecuentes. Mientras que, para pacientes con formas graves o



avanzadas, en las que no se observa beneficios significativos y pacientes con daño neurológico o cognitivo severo, especifica que no se otorgará tratamiento.^{21,22}

El Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento de Mucopolisacaridosis II (2018), del Ministerio de Salud de Chile, forma parte de las prestaciones de alto costo del Sistema de Protección Financiera establecido por Ley 20.850, por el cual se otorga cobertura financiera universal. El tratamiento de reemplazo enzimático con idursulfasa cuenta con garantía financiera y garantía de oportunidad ya que el inicio de tratamiento debe realizarse en un plazo no mayor de 60 días desde la confirmación diagnóstica. Son considerados como criterios de inclusión diagnóstica la deficiencia en la cuantificación de la actividad enzimática de iduronato sulfatasa, para descartar la deficiencia múltiple de sulfatasas. Se consideran como criterios de exclusión y suspensión de tratamiento: embarazo y lactancia, persona con cuadro neurológico severo (discapacidad intelectual severa, imposibilidad de deambulación) y ocurrencia de efectos adversos moderados o graves a la TRE.²³

El Ministerio de Salud Pública de Uruguay incorporó en 2022 (Ordenanza N° 1.304/22) idursulfasa al Formulario Terapéutico de Medicamentos como TRE para el tratamiento de la MPS II, financiado a través del Fondo Nacional de Recursos.²⁴

El Ministerio de Sanidad de España incluyó en 2016 idursulfasa como medicamento huérfano al nomenclador de la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud (SNS) por lo que implica financiación por el SNS.²⁵

En la tabla 5 se resumen las políticas de cobertura.



Tabla 5: Resumen de políticas de cobertura sobre la terapia de reemplazo enzimático idursulfasa.

País/ Institución	Año	Tecnología/Indicación	Alcance
Argentina - SURGE Superintendencia de Servicios de Salud	2021	Idursulfasa para MPS II con fenotipo leve.	Obras Sociales y Medicina Prepaga. Cobertura sujeta a reintegro.
		Idursulfasa para MPS II formas graves o severas y, pacientes con daño neurológico o cognitivo severo.	Sin cobertura.
Chile. Superintendencia de Salud. Ley Ricarte Soto	2018	Idursulfasa para MPS II.	Nacional. Incluido para cobertura financiera con criterios de inclusión y exclusión (ej: cuadro neurológico severo).
Uruguay - Ministerio de Salud Pública	2022	Idursulfasa para MPS II.	Nacional. Incluido en Formulario terapéutico de medicamentos. Financiado por el Fondo Nacional de Recursos.
Perú - AETSI	2018 y 2024 (actualización)	Idursulfasa para MPS II.	Nacional. Dictamen de no aprobación de uso.
Brasil - CONITEC	2024	Mucopolisacaridosis II.	Nacional. Recomendación con criterios de diagnóstico, inclusión/exclusión y tratamiento.
Canadá - CAD/CEDAC	2007	Idursulfasa para MPS II.	Nacional. Recomendación de no administración de idursulfasa. Alto costo no justificado.
España - Ministerio de Sanidad	2016	Idursulfasa para MPS II.	Nacional. Incluido en Nomenclador del Sistema Nacional de Salud para financiación por ser medicamento huérfano.

5.5- Estimación del costo de la tecnología

5.5.1- Estimación de la población objeto

Para la estimación de la población objeto del primer año se consideraron los datos de incidencia publicados en el sitio de Orphanet que luego se estimó sobre la población de varones menores de 18 años estimada por INDEC para Mendoza.^{5,26} Para la población resultante, se estimaron aquellos que tuvieran cobertura estatal según las estimaciones de la Encuesta de Condiciones de Vida (ECV) de la DEIE para Mendoza.²⁷

En la tabla 6 se muestra la población estimada.



Tabla 6: Estimación de la población objeto de pacientes adultos candidatos a recibir tratamiento con epcoritamab en la provincia de Mendoza.

Variable	Valor	Población objeto (1er año)	Fuente
Población Mendoza	-	2.051.912	INDEC 2022
Varones menores a 18 años	-	297.186	INDEC 2022
Incidencia	1 cada 166.000 varones	2	Orphanet
Con cobertura pública	43,3%	1	DEIE-ECV 2024

Se estima que la población objeto estaría integrada por 1 paciente candidato a recibir la tecnología en el primer año.

5.5.2- Estimación del costo anual

Para calcular el costo del tratamiento anual para un paciente solo se consideró el costo de adquisición de idursulfasa con su dosis correspondiente para un paciente pediátrico tipo entre 18 y 30 kilos (5-10 años), según los estudios seleccionados. Se administra 0,5 mg/kg semanalmente, para un paciente tipo de 18 kg equivalente a 9 mg (2 viales de Elaprase® semanales). Para un paciente de 30 kg es equivalente a 15 mg (3 viales semanales).

No se consideraron los costos asociados al tratamiento como internación para administración intravenosa y seguimiento.

El costo de adquisición por vial se obtuvo como promedio de los precios del llamado a licitación en octubre de 2025 por el Ministerio de Salud de la Nación.²⁸

En la tabla 7 se describen los miligramos requeridos, la cantidad de viales y el costo total anual del tratamiento por paciente tipo.

Tabla 7: Estimación del costo del tratamiento por paciente tipo en pesos argentinos (\$ ARG).

Peso	Período	Miligramos totales requeridos	Cantidad de viales	Costo (\$ ARG)
18 kg	Semanal	9 mg	2	\$ 12.609.446
	Anual*	468 mg	78	\$ 491.768.385
30 kg	Semanal	15 mg	3	\$ 18.914.169
	Anual*	780 mg	130	\$ 819.613.976



**Se consideraron 52 semanas en el año.

Se estima que el costo anual del tratamiento con idursulfasa para la población objeto sería entre \$ ARG 491.768.385 a \$ ARG 819.613.976 para el subsector estatal de la provincia de Mendoza. Tratar a un paciente con idursulfasa sería equivalente a tratar entre 18 a 29 pacientes mediante hemodiálisis para insuficiencia renal crónica (suponiendo 3 sesiones por semana) según el nomenclador provincial.²⁹

6- Conclusión

La MPS II es una enfermedad poco frecuente, progresiva, que suele manifestarse entre los 2 y 4 años de vida, es multisistémica con afectación del sistema nervioso central en su mayoría y limitaciones importantes en la calidad de vida de quienes la padecen.

La terapia de reemplazo enzimático (TRE) con idursulfasa administrada por vía intravenosa semanal, que no atraviesa la barrera hematoencefálica, ha reportado mejora en algunos parámetros funcionales, sin embargo, los desenlaces que muestran mayor consistencia entre los estudios corresponden principalmente a biomarcadores bioquímicos (GAGs) y medidas de visceromegalia, cuya relevancia clínica directa es limitada en comparación con desenlaces clínicos de mayor impacto. Los ensayos clínicos no reportan mortalidad ni hospitalizaciones, y la información disponible sobre supervivencia proviene de un único análisis observacional retrospectivo del registro Hunter Outcome Survey (HOS).

El cuerpo de la evidencia presenta limitaciones importantes: los estudios analizados excluyeron a pacientes con fenotipo neuropático (forma grave), por lo que la evidencia disponible no es extrapolable a la variante neuronopática de la mucopolisacaridosis II. Los ensayos descritos como aleatorizados no explicitan el método de generación de la secuencia de aleatorización, ni los procedimientos de ocultamiento de la asignación, lo que introduce un posible riesgo de sesgo. Varios de los estudios corresponden a diseños abiertos o sin grupo comparador y el estudio observacional retrospectivo es susceptible de riesgo de sesgo de selección.

En conjunto, estas limitaciones metodológicas implican un grado relevante de incertidumbre respecto a la magnitud del beneficio clínico y al perfil de seguridad del tratamiento propuesto.

La Idursulfasa i.v. es una tecnología de muy alto costo por paciente, con probable alto impacto presupuestario y elevado costo oportunidad para el sistema de salud. En este contexto, algunas de las políticas de cobertura que consideran su financiación establecen como criterios de inclusión la indicación de idursulfasa i.v. a pacientes con formas de la enfermedad sin compromiso neuronopático, excluyendo a aquellos con fenotipo neuronopático, ya que no modifica la progresión del compromiso neurológico.



En síntesis, la idursulfasa i.v. presenta beneficios clínicos limitados en pacientes con MPS II, su indicación en presencia de daño neurológico o cognitivo severo no resulta apropiada, dado que no modifica la progresión del compromiso neurológico. Se estima que idursulfasa i.v. presentaría un perfil de costo-oportunidad muy desfavorable, lo que plantea desafíos para la sostenibilidad del sistema de salud.

Autores: Orueta C., Brennan T.A., Fitt V.

Director Agencia: Álvarez J.

Pertenencia: Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza (AETS).

Conflictos de interés: ninguno de los autores presentó conflictos de interés.

Fecha de publicación: 11-03-2026.



7- Bibliografía

1. Giugliani R, Villarreal MLS, Valdez CAA, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of Hunter Syndrome for clinicians in Latin America. *Genet Mol Biol.* 2014;37(2):315-329. doi:10.1590/s1415-47572014000300003
2. Grupo de Trabajo de Enfermedades poco frecuentes. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo II (síndrome de Hunter). *Arch Argent Pediatría.* 2011;109. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2011/v109n2a21.pdf>
3. Sohn YB, Yang A, Kim MS, et al. Efficacy and safety of idursulfase beta in the treatment of mucopolysaccharidosis II: A phase-3, 2-part study compared with a historical placebo cohort. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2025;27(8):101460. doi:10.1016/j.gim.2025.101460
4. Bustamante, Lucrecia L., Garavaglia, Luciano, Garramone, Esteban I., Amartino, Hernán, Parisi, Claudio A. S. Desensibilización con idursulfase en un niño con síndrome de Hunter (mucopolisacaridosis II). 2021;119. doi:10.5546/aap.2021.e41
5. Orphanet. Mucopolisacaridosis tipo II. Orphanet. Accessed March 9, 2026. <https://www.orpha.net/es/disease/detail/58>
6. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, et al. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1):72. doi:10.1186/1750-1172-6-72
7. Zanetti A, Tomanin R. Targeting Neurological Aspects of Mucopolysaccharidosis Type II: Enzyme Replacement Therapy and Beyond. *Biodrugs.* 2024;38(5):639-655. doi:10.1007/s40259-024-00675-0
8. Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (PAMI). Consulta pública de medicamentos – Vademécum PAMI. PAMI – Vademécum. Accessed March 9, 2026. <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/presentacion.zul>
9. U.S. Food and Drug Administration. Elaprase (idursulfase) – Drug Approval Package. Drugs@FDA – FDA Approved Drug Products. 2006. Accessed March 9, 2026. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=125151>
10. European Medicines Agency. Elaprase | European Medicines Agency (EMA). June 21, 2018. Accessed March 9, 2026. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elaprase>



11. Health Canada. Summary Basis of Decision for Elaprase TM. Drug and Health Product Portal. December 17, 2007. Accessed March 9, 2026. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD00049>
12. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición ANMAT N.º 5322/2013*. ANMAT; 2013. Accessed March 9, 2026. https://boletin.anmat.gob.ar/agosto_2013/Dispo_5322-13.pdf
13. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Disposición ANMAT N.º 5753/2020*. ANMAT; 2020. Accessed March 9, 2026. https://boletin.anmat.gob.ar/agosto_2020/Dispo_5753-20.pdf
14. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). *Eficacia y Seguridad de Idursulfasa En El Tratamiento Del Síndrome de Hunter*. Seguro Social de Salud (EsSalud); 2018. Accessed March 9, 2026. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/12/DICT_045_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018_compressed.pdf
15. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). *Eficacia y Seguridad de Idursulfasa En El Tratamiento Del Síndrome de Hunter (Actualización)*. Seguro Social de Salud (EsSalud); 2024. <https://repositorio.essalud.gob.pe/bitstream/handle/20.500.12959/5102/DICT-010-DETS-IETSI-2024.pdf>
16. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). *Mucopolissacaridose Tipo II*. Ministério da Saúde; 2025. Accessed March 9, 2026. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-940-mucopolissacaridose-tipo-ii>
17. Ministério da Saúde (Brasil). *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Da Mucopolissacaridose Tipo II*. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC); 2024. Accessed March 9, 2026. <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt-da-mucopolissacaridose-tipo-ii>
18. Sunyer, Berta, Paladio, Núria, Almazán, Cari. Tractament de substitució enzimàtica en pacients amb mucopolisacaridosi I, II i VI. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). 2011. Accessed March 9, 2026. http://aquas.gencat.cat/ca/detall/article/tractament_de_substitucio_enzimatica_mucopolisacaridosi_I_II_IV_PCSNS_aiaqs2011es



19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). *Idursulfase (Elaprase): CEDAC Final Recommendation and Reasons for Recommendation*. CADTH – Common Drug Review; 2007. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Elaprase_Dec-19-2007.pdf

20. Centre de Référence des Maladies Lysosomales (CRML). *Mucopolysaccharidoses: Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)*. Haute Autorité de Santé (HAS); 2025. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-01/mucopolysaccharidoses_-_pn_ds_-_janvier_2025.pdf

21. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). Listado de enfermedades poco frecuentes. Argentina.gov.ar. 2023. Accessed March 9, 2026. <https://www.argentina.gov.ar/salud/pocofrecuentes/listado>

22. Superintendencia de Servicios de Salud. Resolución 465/2021. Boletín Oficial de la República Argentina. March 3, 2021. Accessed March 9, 2026. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>

23. Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia. *Diagnóstico y Tratamiento Basado En Idursulfasa Para La Enfermedad de Mucopolisacaridosis Tipo II*. Ministerio de Salud (Chile); 2018. https://www.superdesalud.gob.cl/difusion/665/articles-18155_recurso_1.pdf

24. Ministerio de Salud Pública (Uruguay). Ordenanza N.º 1304/022: Modificaciones al Formulario Terapéutico de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública – Gub.uy. September 20, 2022. Accessed March 9, 2026. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/institucional/normativa/ordenanza-n-1304022-modificaciones-formulario-terapeutico-medicamentos>

25. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). *“Prestación Farmacéutica” Del Informe Anual Del Sistema Nacional de Salud 2017*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2017/7_CAP_17.pdf

26. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Proyecciones de población por provincia. INDEC – Instituto Nacional de Estadística y Censos. Accessed March 10, 2026. <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>



27. Gobierno de Mendoza. Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas (DEIE). Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas. Accessed March 10, 2026. <https://deie.mendoza.gov.ar/#/>
28. Ministerio de Salud de la Nación (Argentina). *Pedido de Cotización N.º 455*. Dirección Nacional de Asistencia Directa Compensatoria; 2025. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2024/05/llamado_a_cotizar_n_455.pdf
29. Ministerio de Salud y Deportes. *Nomenclador de Servicios de Salud*. Gobierno de la Provincia de Mendoza; 2026.

