

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

ACTUALIZACIÓN

2013

Diagnóstico y Tratamiento de la ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-461-11





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

DR. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ ANAYA

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. JAVIER DÁVILA TORRES

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JAIME ANTONIO ZALDÍVAR CERVERA

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. GERMÁN ENRIQUE FAJARDO DOLCI

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. MARIO MADRAZO NAVARRO

COORDINADOR DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DR. MANUEL CERVANTES OCAMPO

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. ROMEO S. RODRÍGUEZ SUÁREZ

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I**. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013

Actualización **parcial**.

Esta guía puede ser descargada de internet en:
<http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

ISBN: 978-607-7790-63-1

CIE-10: E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos
 GPC: Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES 2011

Coordinadores:

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área/ División de Excelencia Clínica, CUMAE
---------------------------------------	----------	--------------------------------------	---

Autores :

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área/ División de Excelencia Clínica, CUMAE	
Dr. Francisco Antonio Blanco Favela	Inmunología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología UMAE Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"	Sociedad Mexicana de Inmunología
Dr. Sergio Joaquín Franco Ornelas	Hematólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Medico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica del UMAE Hospital General CMN La Raza	Representante de México para el Registro Internacional de Enfermedades Lisosomales
Dr. Eduardo Terreros Muñoz	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Medico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN SXXI	Agrupación Mexicana para el Estudio de la hematología en México

Validación interna:

Dr. Miguel Arturo Márquez Gutierrez	Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe del Departamento de Genética de la UMAE Hospital general CMN La Raza
Dr. Juan Fernando Pérez Rocha	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN SXXI

COORDINADORES, AUTORES Y VALIDADORES 2013

Coordinadores:

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área/ División de Excelencia Clínica, CUMAE
---------------------------------------	----------	--------------------------------------	---

Autores :

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área/ División de Excelencia Clínica, CUMAE	
Dr. Francisco Antonio Blanco Favela	Inmunología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Inmunología UMAE Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"	Sociedad Mexicana de Inmunología
Dr. Sergio Joaquín Franco Ornelas	Hematólogo Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica del UMAE Hospital General CMN La Raza	Representante de México para el Registro Internacional de Enfermedades Lisosomales
Dr. Eduardo Terreros Muñoz	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN SXXI	Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología en México

Validación interna:

Dra. Elsa Ávila Arreguín	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN La Raza	
Dr. José Elías García Ortiz	Genetista	Instituto Mexicano del Seguro Social	Investigador titular A del Centro de Investigación Biomédica de Occidente	Asociación Mexicana de Genética Humana/Consejo Mexicano de Genética

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN	7
2. PREGUNTAS A RESPONDER	8
3. ASPECTOS GENERALES	9
3.1 JUSTIFICACIÓN	9
3.2 ACTUALIZACIÓN DEL AÑO 2011 AL 2013	10
3.3 OBJETIVO	10
3.4 DEFINICIÓN.....	11
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	12
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA	13
4.1.1 DÍAGNOSTICO CLÍNICO.....	13
4.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA.....	15
4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO	18
4.1.4 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	25
4.1.4.1 CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO	25
4.1.4.2 DOSIS INICIAL Y AJUSTE	29
4.1.4.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	44
4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO	49
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA	52
4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS.....	52
4.2.1.1 REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN	52
5. ANEXOS.....	53
5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	53
5.1.1 PRIMERA ETAPA	53
5.1.2 SEGUNDA ETAPA.....	55
5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN	56
5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA.....	56
5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO.....	61
5.5 LISTADO DE RECURSOS.....	63
5.5.1 TABLA DE MEDICAMENTOS.....	63
6. BIBLIOGRAFÍA	64
7. AGRADECIMIENTOS.....	68
8. COMITÉ ACADÉMICO.....	69

1. CLASIFICACIÓN

IMSS-461-11	
Profesionales de la salud.	Hematólogo, Hematólogo Pediatra, Pediatra, Inmunólogo
Clasificación de la enfermedad.	E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos
Categoría de GPC.	Segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales.	Pediatra, Hematólogo, Genetista, Médico Internista, Hematólogo Pediatra, Médico Traumatólogo
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social CUMAE División de Excelencia Clínica UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, México D.F. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, México D.F. UIM en Inmunología Hospital de Pediatría CMN SXXI, México D.F. UMAE Hospital General CMN La Raza, México D.F.
Población blanco.	Niños y adultos
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social CUMAE División de Excelencia Clínica UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, México D.F. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, México D.F. UIM en Inmunología Hospital de Pediatría CMN SXXI, México D.F. UMAE Hospital General CMN La Raza, México D.F.
Intervenciones y actividades consideradas.	Evaluación clínica Estudios de laboratorio: BHC, AST, ALT, quitotriosidasa, determinación enzimática de β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos, análisis de la mutación del gen de la β -glucocerebrosidasa. Estudios de gabinete: radiografía de columna y huesos, densitometría ósea, tomografía de volumen visceral, resonancia magnética nuclear de columna y fémur. Terapia de reemplazo enzimático: imiglucerasa, velaglucerasa.
Impacto esperado en salud.	Disminución de las complicaciones Mejora en la atención Actualización médica Optimización de recursos en el tratamiento
Metodología^a.	Elaboración de guía de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, evaluación de la calidad y utilidad de las fuentes, selección de las evidencias con nivel mayor de acuerdo con la escala utilizada, elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.
Método de integración	Enfoque de la GPC: responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y mediante la revisión sistemática de evidencias Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Número de fuentes documentales revisadas: 49 Guías seleccionadas: 0 Revisiones sistemáticas: 2 Ensayos controlados aleatorizados: 5 Ensayos controlados no aleatorizados: 2 Estudios de cohorte: 1 Estudios descriptivos: 5 Revisiones clínicas: 22 Comité de expertos: 12
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: Instituto Mexicano del Seguro Social Revisión institucional: UMAE Hospital de Especialidades CMN La Raza, Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro y actualización	Catálogo maestro IMSS-461-11
Actualización	Fecha de publicación de la actualización: 12/Diciembre/2013 Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, Col. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

Preguntas de la versión 2011 y 2013

1. ¿Cómo se realiza el diagnóstico clínico de la enfermedad de Gaucher tipo I?
2. ¿Qué exámenes de laboratorio se necesitan para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher tipo I?
3. ¿Qué estudios de laboratorio y gabinete se requieren para la evaluación inicial de un paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?
4. ¿Cuáles son los criterios para iniciar terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?
5. ¿Cuál es la dosis adecuada para iniciar la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?
6. ¿Qué estudios de laboratorio y gabinete se requieren para el seguimiento de un paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?
7. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos para ajustar la dosis de terapia de reemplazo enzimático en el paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?
8. ¿Cuáles son los criterios para suspender la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I?

3. ASPECTOS GENERALES

La Enfermedad de Gaucher es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común, es ocasionado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida (E.C. 3.2.1.21) y fue descrita por Phillippe Gaucher en 1882. Es un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida (GBA, glucosidase beta acid, OMIM 606463). Esta deficiencia enzimática favorece la acumulación del sustrato glucocerebrósido en los lisosomas de macrófagos (células de Gaucher) y monocitos que eventualmente conducen a hipertrofia del sistema lisosomal celular que infiltran tejido esquelético, médula ósea, bazo, hígado, pulmones y cerebro, causando daño celular y disfunción orgánica. (Franco-Ornelas, 2010)

La EG es un padecimiento común en la población judía Ashkenazi (su prevalencia aproximada es de 1/450 homocigotos, 100 veces más que la prevalencia en población general: 1/40 000 a 1/60 000) (Franco-Ornelas, 2010). La EG se ha clasificado tradicionalmente en 3 formas clínicas, basándose en la ausencia (tipo I) o presencia (tipos II y III) de afección neurológica (Zimran, 2010). El tipo I es el más frecuente en todas las poblaciones, los tipos II y III se observan en menor proporción. La frecuencia de portadores (heterocigotos) es de 1/14 en individuos con ancestros judíos Ashkenazi y 1/500 en la población general (Franco-Ornelas, 2010).

El diagnóstico y la clasificación de la EG son importantes para el pronóstico y tratamiento del paciente. El espectro clínico varía desde hidrops fetalis hasta la ausencia de síntomas en adultos mayores a quienes incidentalmente se les diagnostica la enfermedad. Aproximadamente 90 % de los pacientes presenta el tipo I o clásico, que se puede desarrollar a cualquier edad y que por lo general cursa con hepatomegalia, esplenomegalia, pancitopenia, dolor óseo, fracturas y necrosis avascular, sin que el sistema nervioso esté involucrado, la progresión puede ser lenta o rápida y el grado de afectación visceral moderado o severo (Franco-Ornelas, 2010).

3.1 JUSTIFICACIÓN

Existe controversia en cuanto a los criterios clínicos que debe presentar el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I para recibir terapia de reemplazo enzimático así como inconsistencia en cuanto a la dosis de la enzima, además, no hay estandarización con respecto al seguimiento clínico, de laboratorio y gabinete que requieren tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher que reciben terapia de reemplazo enzimático como los que no la han ameritado.

Debido a lo anterior, la Dirección de Prestaciones Médicas a través de la División de Excelencia Clínica se dio a la tarea junto con un grupo de expertos clínicos de elaborar esta Guía con la intención de ayudar a los profesionales de salud en la toma de decisiones con base en la mejor evidencia científica disponible.

3.2 ACTUALIZACIÓN DEL AÑO 2011 AL 2013

La presente actualización refleja los cambios ocurridos alrededor del mundo y a través del tiempo respecto al abordaje del padecimiento o de los problemas relacionados con la salud tratados en esta guía.

De esta manera, las guías pueden ser revisadas sin sufrir cambios, actualizarse parcial o totalmente, o ser discontinuadas.

A continuación se describen las actualizaciones más relevantes:

1. La actualización en **Evidencias y Recomendaciones** se realizó en:
 - **Diagnóstico**
 - **Tratamiento**

3.3 OBJETIVO

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Señalar las manifestaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo I.
2. Establecer los estudios de laboratorio que se requieren para realizar el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher tipo I.
3. Especificar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para la evaluación inicial de un paciente con Enfermedad de Gaucher tipo I.
4. Precisar los criterios para iniciar terapia reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.
5. Especificar la dosis adecuada de la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I.
6. Establecer los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para el seguimiento de un paciente con enfermedad de Gaucher tipo I.
7. Precisar cuáles son los objetivos terapéuticos que se deben cumplir para ajustar la dosis de terapia de reemplazo enzimático en el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I.

8. Especificar los criterios para suspender la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I.

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.4 DEFINICIÓN

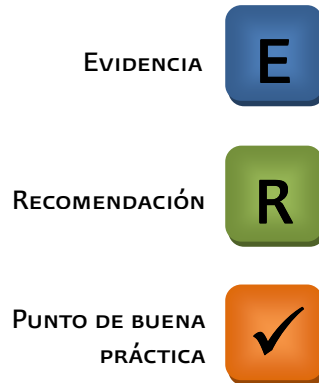
La enfermedad de Gaucher es un trastorno hereditario del metabolismo de los glucoesfingolípidos producido por la actividad deficiente o ausencia de la enzima lisosomal β -glucocerebrosidasa. Mutaciones en el gen que codifica a la β -glucocerebrosidasa ocasionan deficiencia de la enzima que es responsable del catabolismo de la glucosilceramida, esta alteración produce acumulación de glucoesfingolípidos (en forma predominante glicosilceramida) en el organismo (American Medical Association, 2008).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: **Shekelle**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:



En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente: **Shekelle**

EVIDENCIA/RECOMENDACIÓN	NIVEL/GRADO
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de "BRADEN" tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	la Shekelle <i>Matheson, 2007</i>

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.1.1 DÍAGNOSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E En la enfermedad de Gaucher se acumulan cantidades perjudiciales de glicosilceramida (producto de la degradación de los globulos blancos) en los distintos macrófagos localizados en bazo, hígado, medula ósea, pulmones y en casos raros en el cerebro.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Beutler, 2004</i></p>
<p>E Las manifestaciones clínicas (producidas por una actividad enzimática menor al 10%) en los tejidos viscerales y en el endotelio vascular dependen de la densidad de los macrófagos en los órganos afectados, la expresión clínica es variable y se puede presentar desde los primeros años de vida.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Harmanci, 2008</i></p>
<p>E La citopenia es casi universal en el paciente con enfermedad de Gaucher. La anemia, trombocitopenia y leucopenia pueden estar presentes de manera simultánea o independiente. El patrón de la citopenia es dependiente de la situación esplénica. Los niveles bajos de plaquetas pueden ser el resultado de hiperesplenismo, atrapamiento esplénico de plaquetas, infiltración o infarto medular. La anemia puede ser el resultado de hiperesplenismo, deficiencia de hierro o deficiencia de vitamina B 12 y, en enfermedad avanzada, disminución de la eritropoyesis como resultado de falla medular secundaria a infiltración de células de Gaucher o por infartos medulares. La leucopenia raramente es grave como para requerir intervención.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Pastores, 2011</i></p>
<p>E Una de las manifestaciones viscerales de la enfermedad de Gaucher es el crecimiento esplénico (por ejemplo 1500-3000cc, comparado con el promedio adulto de 50-200 cc) que ocasiona hiperesplenismo asociado a pancitopenia. El infarto esplénico puede ocasionar dolor abdominal pero en escasas ocasiones se presentan emergencias quirúrgicas debido a ruptura esplénica. La hepatomegalia es muy frecuente pero la cirrosis y la falla hepática son raras.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Pastores, 2011</i></p>

E

Las manifestaciones esqueléticas probablemente constituyen el aspecto más incapacitante de la enfermedad de Gaucher. Los pacientes comúnmente experimentan dolor óseo, algunos presentan crisis óseas y más del 20% de los casos tienen alteración en la movilidad, pueden presentarse también fracturas patológicas o necrosis avascular de la cabeza del fémur.

III
[E: Shekelle]
Degan, 2005

E

Diferentes formas de presentación clínica y lo inespecífico de los síntomas con frecuencia dificultan el diagnóstico preciso y oportuno de la enfermedad de Gaucher. No obstante, es muy importante realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad debido a que el daño óseo es con frecuencia irreversible.

IV
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

E

En algunos casos los datos clínicos tempranos de la enfermedad pasan desapercibidos hasta la edad adulta, situación que retrasa el diagnóstico y tiene una estrecha relación con el pronóstico.

IV
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

R

Se recomienda que en los pacientes con alteraciones hematológicas, viscerales y eventualmente óseas sin diagnóstico preciso se considere la posibilidad de enfermedad de Gaucher tipo I (ver anexo 5.3, cuadro I).

C
[E: Shekelle]
Beutler, 2004

C
[E: Shekelle]
Harmanci, 2008

C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

C
[E: Shekelle]
Degan, 2005

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

D
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

4.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Es de importancia crítica realizar un diagnóstico temprano y preciso de la enfermedad de Gaucher debido a que la mayoría de los pacientes con afección visceral significativa pueden beneficiarse con la terapia de reemplazo enzimático (TRE) y también porque la TRE administrada tempranamente puede prevenir el desarrollo de complicaciones irreversibles como necrosis avascular de grandes articulaciones y retardo en el crecimiento en los niños.	<p>III [E: Shekelle] <i>Zimran, 2011</i></p>
R	Realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad de Gaucher es importante en la prevención de las complicaciones irreversibles o en el retraso en el crecimiento debido a las implicaciones en de la calidad de vida.	<p>D [E: Shekelle] <i>Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008</i></p>
E	El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se debe sospechar con base en los datos clínicos pero requiere confirmación mediante el análisis de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos o de sangre en papel filtro.	<p>III [E: Shekelle] <i>Bodamer, 2010</i></p>
E	La detección de ausencia o disminución de actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos sigue siendo el estándar de oro para realizar el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher.	<p>III [E: Shekelle] <i>Zimran, 2011</i> IV [E: Shekelle] <i>Zimran, 2010</i> IV [E: Shekelle] <i>American Medical Association, 2008</i></p>



En los individuos afectados con enfermedad de Gaucher la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa es del 0% al 15% de su actividad normal.

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011



Es muy importante señalar que en portadores de enfermedad de Gaucher los niveles de la actividad enzimática pueden superponerse con los normales por lo que la determinación enzimática en sangre seca con papel filtro puede no ser el método idóneo. El diagnóstico prenatal se realiza determinando el nivel enzimático en las vellosidades coriales o en células de líquido amniótico.

IV
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010
IV
[E: Shekelle]
Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008



En pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo I se recomienda iniciar el abordaje de estudio con la determinación enzimática de β -glucocerebrosidasa en muestra de sangre en papel filtro, en caso de detectar disminución de la actividad, se deberá establecer el diagnóstico de certeza mediante la determinación enzimática en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos.

Punto de Buena Práctica

R

Para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher tipo I se debe determinar la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos. La ausencia o disminución de la actividad por debajo del 15% confirma el diagnóstico.

C
[E: Shekelle]
Bodamer, 2010

D
[E: Shekelle]
Zimran, 2010

C
[E: Shekelle]
Zimran, 2011

C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

D
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

D
[E: Shekelle]
Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D
[E: Shekelle]
Vellodi A, 2012

D
[E: Shekelle]
Department of health and ageing Australian Government, 2013

E

Si se detectan niveles bajos de la actividad enzimática se requerirá del análisis de la mutación del gen de la cerebrosidasa.

III
[E: Shekelle]
Bodamer, 2010

E

El análisis molecular y la identificación de alelos causantes de la enfermedad proporcionan confirmación adicional sobre el diagnóstico, sin embargo, no debe utilizarse en lugar de las pruebas bioquímicas de actividad enzimática.

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

E

Se requiere del análisis del gen para utilizarlo como factor pronóstico. La mutación N370S es exclusiva de enfermedad de Gaucher tipo I, y la presencia de la mutación L444P, en estado homocigoto o heterocigoto de las tipo III (excepto cuando se presenta en heterocigosidad con N370S). El gen GBA se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1q21, se han identificado más de 300 mutaciones.

III
[E: Shekelle]
Degan P, 2005
III
[E: Shekelle]
Gonzalez, 2010

R

Se recomienda realizar el estudio molecular en todos los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I.

C
[E: Shekelle]
Bodamer, 2010
C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

R

En el caso de un paciente con diagnóstico de certeza en el que no se detectó alguna de las mutaciones comunes, es recomendable realizar la secuenciación completa del gen de la β -glucocerebrosidasa.

D
[E: Shekelle]
Vellodi A, 2012

R

Se recomienda que a los hermanos de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I se les realice estudio molecular en el gen GBA para establecer el estado de portador de la enfermedad.

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010
D
[E: Shekelle]
Ministerio de Salud, 2008
D
[E: Shekelle]
Vellodi A, 2012

4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

La heterogeneidad de la enfermedad de Gaucher requiere de una aproximación individualizada para el tratamiento, esta inicia con una evaluación multisistémica de todas sus posibles manifestaciones para precisar el estado de la enfermedad.

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004



Para evaluar la actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento se deberá dar seguimiento clínico, de laboratorio y gabinete con la finalidad también de evitar complicaciones o identificarlas en forma temprana.

IV
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

III
[E: Shekelle]
Boot, 2004

IV
[E: Shekelle]
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008



El examen físico es una parte muy importante de la evaluación, es fácilmente accesible y no se debe pasar por alto. Información significativa sobre la severidad, proporción de progresión y respuesta a la terapia puede derivarse a través de la observación de: apariencia física general, comportamiento, disposición, estado afectivo, peso y talla, rango de movilidad de las extremidades, fuerza muscular, hallazgos cardiopulmonares y abdominales.

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004



El acúmulo de células de Gaucher en la médula ósea provoca desplazamiento del tejido hematopoyético, proceso denominado mieloptisis, y citopenias periféricas. Las citopenias en la enfermedad de Gaucher tipo I no tratada son casi constantes y están producidas tanto por secuestro de los productos sanguíneos en el bazo agrandado o hiperesplenismo como por la mieloptisis. La anemia y la trombocitopenia son las citopenias más frecuentes.

IV
[E: Shekelle]
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008



La evaluación del tamaño del bazo y del hígado puede realizarse mediante resonancia magnética nuclear o tomografía computarizada volumétrica, con estos estudios es posible identificar también las anormalidades del parénquima. En situaciones en las que el acceso a la resonancia magnética o a la tomografía computarizada sea problemático, es factible utilizar el ultrasonido abdominal ya que puede proporcionar información sobre el volumen del órgano y anormalidades en el parénquima.

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

E

El volumen del bazo y del hígado puede medirse no solo mediante resonancia magnética nuclear sino también con tomografía computarizada y ultrasonografía. Estudios previos mostraron que cada una de estas modalidades proporciona de una manera confiable la medición de dichos volúmenes. Comparado con la tomografía computarizada, con un costo similar, la resonancia magnética nuclear proporciona de una mejor manera la visualización de los tejidos en detalle sin la exposición del paciente a radiación. El ultrasonido continúa siendo el método de elección para evaluar los volúmenes de hígado y bazo rutinariamente lo cual proporciona un amplio acceso y bajo costo.

III

[E: Shekelle]

*Bracoud, 2011***E**

Los datos del registro de enfermedad de Gaucher muestran que casi todos los pacientes tienen evidencia radiológica de afección ósea y la mayoría tiene historia de complicaciones óseas serias. La afección ósea sigue 3 procesos básicos: enfermedad focal (lesiones líticas o necróticas asociadas con infarto, trombosis y procesos inflamatorios que pueden progresar a osteonecrosis), enfermedad local (defectos de remodelación y deformidad ósea como la deformidad en frasco de Erlenmeyer y adelgazamiento de la cortical ósea) y osteopenia y osteoporosis generalizadas. La osteoporosis se asocia con aumento de riesgo de fracturas patológicas.

III

[E: Shekelle]

Guggenbuhl, 2008

IV

[E: Shekelle]

*Pastores, 2004***E**

Las radiografías simples de huesos pueden utilizarse para detectar deformidades y fracturas o para valorar el grosor cortical y edad esquelética. Sin embargo tienen una baja sensibilidad para detectar signos precoces de infiltración medular u osteopenia.

IV

[E: Shekelle]

Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

E

La resonancia magnética nuclear es la mejor técnica para evaluar la afección ósea en la enfermedad de Gaucher. Además la resonancia magnética puede detectar otras complicaciones incluyendo edema resultante de infarto óseo agudo, infección y trauma, necrosis avascular, fracturas patológicas y compresión vertebral. La densitometría ósea es sensible a la osteopenia generalizada y a los cambios en la densidad mineral ósea. Sin embargo, la densitometría es insensible a los cambios locales y no puede utilizarse para predecir el riesgo de fractura en estos pacientes. Hasta que no se desarrolle una técnica cuantitativa ideal, la resonancia magnética nuclear convencional sigue siendo la mejor modalidad diagnóstica para la evaluación de las complicaciones esqueléticas en la enfermedad de Gaucher y para monitorizar la respuesta a la TRE.

III
[E: Shekelle]
Maas, 2008

E

El valor de los biomarcadores en el manejo clínico de las enfermedades por depósito lisosomal está bien representado por la determinación de los niveles de quitotriosidasa en el diagnóstico y monitoreo de la enfermedad de Gaucher. Los niveles plasmáticos de quitotriosidasa se elevan en promedio 1000 veces en pacientes sintomáticos con enfermedad de Gaucher. La modificación del valor de quitotriosidasa refleja también cambio en los síntomas clínicos. El monitoreo de los niveles plasmáticos de quitotriosidasa se utiliza actualmente para tomar decisiones sobre la optimización de intervenciones terapéuticas de alto costo.

III
[E: Shekelle]
Aerts, 2005
III
[E: Shekelle]
Aerts, 2008

E

La quitotriosidasa es secretada por macrófagos activados y su actividad en plasma se ve marcadamente incrementada en los pacientes con enfermedad de Gaucher por lo que es el indicador más sensible de cambios en la actividad de la enfermedad. Se debe considerar que entre el 10% y 15% de la población sana puede tener actividad nula de quitotriosidasa en plasma sin que esto represente manifestaciones clínicas

III
[E: Shekelle]
Franco-Ornelas, 2010
IV
[E: Shekelle]
Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

R

Se recomienda realizar a todos los pacientes con diagnóstico de certeza enfermedad de Gaucher tipo I una valoración inicial de los sistemas hematopoyético, visceral y óseo así como determinación de los niveles plasmáticos de quitotriosidasa (ver anexo 5.3, tabla 1).

D**[E: Shekelle]**

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D**[E: Shekelle]**

Franco-Órnelas, 2010

C**[E: Shekelle]**

Boot, 2004

C**[E: Shekelle]**

Pastores, 2011

C**[E: Shekelle]**

Bracoud, 2011

C**[E: Shekelle]**

Guggenbuhl, 2008

C**[E: Shekelle]**

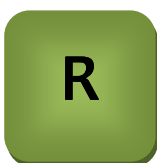
Maas, 2008

C**[E: Shekelle]**

Aerts, 2005

C**[E: Shekelle]**

Aerts, 2008



Tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I que reciben TRE, como aquellos que no la han requerido, necesitan seguimiento clínico y evaluación para clínica periódica de acuerdo a lo señalado en la tabla 1 (anexo 5.3).



En caso de no tener disponible el estudio de quitotriosidasa, la evaluación inicial, la vigilancia y el seguimiento del paciente deberán basarse en los datos clínicos y los estudios señalados en la tabla 1 (anexo 5.3).



Los pulmones representan uno de los sitios de acumulación de macrófagos patológicos en la enfermedad de Gaucher. Sin embargo, solo 1% a 2% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I manifiestan síntomas pulmonares en forma de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad vascular pulmonar (hipertensión pulmonar severa o síndrome hepatopulmonar).

D
[E: Shekelle]
Fundacion Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

C
[E: Shekelle]
Boot, 2004

C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

C
[E: Shekelle]
Bracoud, 2011

C
[E: Shekelle]
Guggenbuhl, 2008

C
[E: Shekelle]
Maas, 2008

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2005

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2008

Punto de Buena Práctica

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011



La hipertensión pulmonar puede presentarse como una manifestación de enfermedad de Gaucher grave o como una complicación de la TRE.

III
[E: Shekelle]
Zimran, 2011



Realizar evaluación cardiovascular en todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I. Solicitar electrocardiograma (EKG) y ecocardiograma Doppler para identificar presión pulmonar arterial elevada (anexo 5.3, tabla 1).

D
[E: Shekelle]
Pastores, 2004
C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011
C
[E: Shekelle]
Zimran, 2011



El examen neurológico y de movimientos oculares tanto inicial como seriado, son importantes para detectar evidencia de enfermedad neuropática en pacientes con genotipo sospechoso y para identificar otras anomalías extrapiramidales, neuropatía periférica y disfunción cognoscitiva que puede formar parte de la historia natural de la enfermedad aún en pacientes que se cree se encuentran sin riesgo neurológico.

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004



En todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I realizar evaluación neurológica de acuerdo a lo referido en tabla 1 (anexo 5.3).

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004

4.1.4 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

4.1.4.1 CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>Una revisión sistemática acerca de la efectividad clínica y el costo-beneficio de la TRE en pacientes con enfermedad de Gaucher encontró únicamente un estudio en el que se compararon grupos similares de pacientes tratados con TRE vs pacientes sin TRE. En dicho estudio se observó un efecto potencialmente benéfico sobre los parámetros hematológicos y de manera menos obvia sobre la hepatomegalia. Se concluyó que es claro que la TRE es benéfica pero el grado de costo-efectividad y el beneficio que con ella se obtiene en el transcurso del tiempo sigue siendo incierto.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Connock, 2006</i></p>
<p>E</p> <p>No existen datos de la efectividad de TRE sobre la mortalidad en enfermedad de Gaucher aunque es razonable asumir que debe existir una disminución.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Connock, 2006</i></p>
<p>E</p> <p>La revisión de la evidencia existente acerca de la progresión esperada de la enfermedad de Gaucher es constante con la hipótesis de Zimran que señala que la enfermedad de Gaucher es estable en la etapa adulta. Sin embargo, el estudio de Maaswinkel-Mooij no comparte esta hipótesis, el refiere que la mutación N370S se asocia con enfermedad más leve lo cual es similar al reporte de Sibille y colaboradores que muestran que la mutación N370S está asociada con una presentación moderada de la enfermedad, sugiriendo que la diferenciación entre genotipos en términos de severidad de la enfermedad no es convincente.</p>	<p>Ib [E: Shekelle] <i>Connock, 2006</i></p>

E

La mayoría de las evidencias sugieren que los síntomas de la enfermedad de Gaucher de manera aislada no causan una disminución en la calidad de vida. Los síntomas viscerales (hepato-esplenomegalia) en realidad tienen un pequeño impacto en la mejoría de la calidad de vida, sin embargo, los síntomas esqueléticos en particular el dolor óseo, tiene un gran impacto sobre ella.

Ib**[E: Shekelle]***Connock, 2006***E**

Los efectos benéficos de la TRE son normalización de las alteraciones hematológicas y disminución de la organomegalia después de 1 a 4 años de tratamiento, en cuanto a la enfermedad ósea, se pueden requerir muchos años para que ocurra respuesta significativa.

III**[E: Shekelle]***Grabowsky 2011***E**

La opción terapéutica de elección para los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I es la administración de análogos de la glucocerebrosidasa, estas drogas han sido aprobadas por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento cuando están presentes síntomas viscerales, óseos o hematológicos específicos.

IV**[E: Shekelle]***American Medical Association, 2008*

E

Una revisión de estudios realizados sobre el crecimiento y metabolismo de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, señaló que la información disponible es muy heterogénea, no obstante, se encontró que antes de la TRE los pacientes presentan peso y talla bajos, parámetros que mejoran con el TRE en niños y adolescentes. Se señaló que la TRE tiende a normalizar el peso y la talla en niños y adolescentes, pero también puede producir cambios metabólicos como aumento de peso en pacientes adultos, sin embargo se requieren más estudios respecto.

III**[E: Shekelle]***Doneda 2013***IV****[E: Shekelle]***American Medical Association, 2008***IV****[E: Shekelle]***Degan, 2005***IV****[E: Shekelle]***Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008***IV****[E: Shekelle]***Ontario guidelines for treatment of Gaucher Disease, 2011***IV****[E: Shekelle]***Vellodi 2012***IV****[E: Shekelle]***Department of health and ageing Australian Government, 2013***E**

Grupos que atienden pacientes con Enfermedad de Gaucher en diferentes países, proponen criterios específicos para iniciar TRE (anexo 5.3, cuadro II).

No existen datos estandarizados a nivel mundial para decidir el inicio de TRE. Con base a la literatura analizada el grupo que elabora la presente guía recomienda indicar TRE en los niños y adultos con enfermedad de Gaucher tipo I cuando se cumpla con los criterios 1 y 2:

1. Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher tipo I mediante la determinación de la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o en cultivo de fibroblastos.

2. Una o más de las siguientes manifestaciones:

- a) Hemoglobina ≥ 2.0 gr/dl por abajo del límite normal para la edad y sexo en al menos 2 mediciones realizadas con un mes de diferencia y que se hayan excluido otras causas de anemia
- b) Plaquetas menores de $100\ 000$ mm³ en al menos 2 mediciones realizadas con un mes de diferencia
- c) Hígado ≥ 1.25 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada)
- d) Bazo de ≥ 10 veces de incremento en el tamaño normal (por tomografía computarizada)
- e) Esplenectomía previa
- f) Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de las siguientes alteraciones: necrosis avascular, enfermedad lítica, fractura patológica, falla de la remodelación ósea, infiltración medular, osteopenia u osteoesclerosis
- g) Afección pulmonar
- h) Niños con retardo en crecimiento ponderal y estatural en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas

R

D

[E: Shekelle]

Degan, 2005

D

[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D

[E: Shekelle]

Ontario guidelines for treatment of Gaucher Disease, 2011

D

[E: Shekelle]

Vellodi 2012

D

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2013

E

Las recomendaciones para iniciar el tratamiento con TRE y su posterior ajuste de dosis se basan en el seguimiento del paciente.

III

[E: Shekelle]

Goker-Alpan, 2010

R

El paciente con enfermedad de Gaucher tipo I que en la evaluación inicial no presentó criterios para recibir TRE deberá vigilarse de acuerdo al programa señalado previamente (anexo 5.3, tabla 1), en caso de que en algún momento de la evolución cumpla con dichos criterios, se iniciara la TRE.

C

[E: Shekelle]

Goker-Alpan, 2010

4.1.4.2 DOSIS INICIAL Y AJUSTE

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>En el ensayo clínico original, la imiglucerasa se administró a dosis de 60 UI/kg cada dos semanas. Los autores encontraron que la mejoría de las manifestaciones viscerales y hematológicas era dependiente de la dosis. Los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I tratados con dosis mayores de 48 UI/kg cada dos semanas presentaron una mejor respuesta, sin embargo, dosis menores o aplicadas de forma más frecuente o dosis altas administradas a intervalos menos frecuentes no presentaron una eficacia clínica similar.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Goker-Alpan, 2010</i></p>
<p>E</p> <p>Un estudio que comparó el efecto del inicio de TRE con dosis altas (60 UI/kg) con reducción progresiva vs inicio de TRE con dosis bajas (30 UI/kg) encontró que, en los pacientes que iniciaron con 60 UI/kg la hemoglobina, la fosfatasa ácida y el volumen de los órganos mejoraron o se mantuvieron sin cambios al final de cada reducción de la dosis aunque las plaquetas descendieron cuando la dosis de la enzima disminuyó a 15 UI/kg, mientras que el grupo que inicio con 30 UI/kg dichos parámetros fueron similarmente bien controlados.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Goker-Alpan, 2010</i></p>
<p>E</p> <p>En un estudio no se encontraron diferencias clínicas significativas cuando se utilizaron diferentes dosis de TRE incluyendo 15 UI/kg cada 4 noches o 2.5 UI/kg dos veces a la semana. De manera similar, dosis bajas (7.5 UI/kg cada dos semanas) mostraron una buena respuesta visceral y hematológica en pacientes adultos con moderada participación esquelética.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Goker-Alpan, 2010</i></p>

E

Para investigar si existía diferencia en la respuesta terapéutica dependiente de la dosis de TRE, un estudio comparó retrospectivamente los resultados a largo plazo de la TRE en 2 grandes centros de tratamiento Europeo, Amsterdam (N= 49, dosis media de TRE 15-30 UI/kg/4 semanas) y Duesseldorf (N= 57, dosis media 80UI/kg/4 semanas). Estas cohortes de adultos tenían mutaciones similares. No hubo diferencia significativa entre ambas cohortes en cuanto a la mejoría de la hemoglobina, plaquetas y hepatoesplenomegalia, el compromiso de la quitotriosidasa y de la médula ósea por resonancia magnética mejoraron con mayor rapidez en el grupo que recibió dosis media 80 UI/kg/4 semanas.

Ib
[E: Shekelle]
de Fost, 2007

E

En un estudio de cohorte de 33 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo I que presentaban una o más manifestaciones óseas, los pacientes recibieron TRE con imiglucerasa a dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas, se demostró mejoría substancial en cuanto al dolor óseo, crisis óseas y densidad mineral ósea. La mejoría en el dolor óseo se observó a los 3 meses de iniciada la TRE ($p < 0.001$ vs basal) y continuó progresivamente a través del estudio. Los marcadores bioquímicos de formación ósea incrementaron y los marcadores de resorción disminuyeron. El promedio del score Z para la columna incrementó de -0.72 ± 1.302 en la medición basal a niveles cercanos a lo normal (-0.09 ± 1.503) al mes 48 ($p = 0.042$), y del cuello femoral de -0.59 ± 1.352 a -0.17 ± 1.206 ($p = 0.035$) al mes 36 de tratamiento.

Iib
[E: Shekelle]
Sims, 2008

E

Un estudio describió el efecto de 8 años de tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa sobre las manifestaciones hematológicas, viscerales, óseas y crecimiento de pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo I. Se utilizaron los datos de 884 niños del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher. El promedio de la dosis de TRE fue de 78.6 UI/kg cada 4 semanas (DS 35 UI/kg cada 4 semanas). Al cabo de 8 años de tratamiento la anemia se resolvió en todos los pacientes, más del 95% de los pacientes presentaron niveles de plaquetas cercanos a 100 mil por mm^3 , el volumen de hígado y bazo disminuyó, el promedio del score Z (basal de -0.34) se normalizó dentro de los 6.6 años de tratamiento y no se reportaron crisis óseas después de 2 años de TRE.

III
[E: Shekelle]
Andersson, 2008

E

Un estudio describió el efecto a largo plazo del tratamiento con alglucerasa/imiglucerasa sobre las manifestaciones hematológicas, viscerales y óseas de la enfermedad de Gaucher. Se utilizaron los datos de pacientes del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher, en quienes se tenía identificada la dosis al inicio del tratamiento y después de 10 años de seguimiento. Se incluyeron 557 pacientes esplenectomizados y 200 no esplenectomizados. La dosis inicial en ambos grupos se encontró en un rango de < 15 UI/kg a < 90 UI/kg cada 2 semanas, después de 10 años de tratamiento la mayoría de los pacientes estaba recibiendo de 15 a ≤ 45 UI/kg cada 2 semanas. Después de 10 años de tratamiento ambos grupos mostraron mejoría significativa ($p < 0.05$) en los niveles de hemoglobina, plaquetas, volumen hepático y esplénico (en los no esplenectomizados) así como de presentación de crisis óseas.

III
[E: Shekelle]
Weinreb, 2013

E

Con datos obtenidos de 911 pacientes latinoamericanos del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher, se realizó un informe sobre la enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. Se encontró que en general el seguimiento fue prolongado (hasta 10 años), los objetivos terapéuticos se alcanzaron en más del 70% de los pacientes para los parámetros hematológicos, óseos y viscerales. Se señaló que las dosis iniciales de TRE en el 53% de los pacientes fue de 30 UI/kg cada 15 días, 5% utilizaron dosis de 15 UI/kg cada dos semanas y el 39% 60 U/kg cada dos semanas. En el seguimiento a largo plazo, la dosis promedio para el quinto año fue levemente mayor en Latinoamérica (38 vs 36 UI/kg cada dos semanas). En el resto del mundo hay una mayor proporción de pacientes que han disminuido la dosis promedio de TRE, resultados que demuestran que en Latinoamérica los pacientes reciben una dosis inicial que posteriormente casi no es modificada.

III
[E: Shekelle]
Drelichman, 2012

E

En un estudio abierto fase I/II realizado en 12 pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo I con bazo intacto, en quienes se administró velaglucerasa alfa cada 2 semanas, se evaluó la respuesta de 5 objetivos terapéuticos: anemia, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia y patología ósea. Se encontró que después de un año de tratamiento todos los pacientes alcanzaron 2 de los objetivos evaluados, al 4 año todos alcanzaron los 5 objetivos.

Ila
[E: Shekelle]
Elstein, 2011

E

Un artículo de revisión reportó que 2 ensayos clínicos evaluaron la eficacia de velaglucerasa utilizada intravenosamente cada 2 semanas. En uno de ellos se observó a los 12 meses de tratamiento, un incremento clínicamente significativo en los niveles de hemoglobina, tanto en el grupo que recibió dosis de 45 UI/kg como en el que recibió 60 UI/kg, reducción en el volumen hepático (17% en grupo 60UI/kg VS 6% en grupo 45 UI/kg) y esplénico (50% en grupo 60UI/kg VS 40% en grupo 45 UI/kg) así como un incremento en las plaquetas (51 000 en grupo 60UI/kg VS 41 000 en grupo 45 UI/kg). Otro estudio comparó los resultados de tratamiento a 9 meses de imiglucerasa vs velaglucerasa, señaló que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto al incremento de los niveles de hemoglobina, cambios en las plaquetas, hígado ni bazo.

III
[E: Shekelle]
Aerts, 2010

E

En un ensayo clínico multinacional fase 3 que estudió la eficacia y seguridad de dos dosis de velaglucerasa en 25 pacientes con Gauchear tipo 1 (sin tratamiento previo y con anemia) con un rango de edad de 4 a 62 años, se asignó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos: el primero (n=12) recibió velaglucerasa alfa a dosis de 60 UI/kg y el segundo (n=13) 45 U/kg cada 2 semanas. Se encontró que después de 12 meses de tratamiento, la media de la concentración de hemoglobina en el grupo 1 se incrementó respecto a la medición basal en +23.3%; +2.43 g/dL (P<0.001) y para el grupo 2 +23.8%; +2.44 g/dL (P<0.001). En cuanto a la cuenta plaquetaria los resultados fueron: +65.9%; +50.9 × 10⁽⁹⁾ /L (P=0.002) para el grupo 1 y +66.4%; +40.9 × 10⁽⁹⁾ /L (P=0.01) para el grupo 2. La disminución de volumen del bazo para el grupo 1 fue de -50.4%, desde 14.0 hasta 5.8 múltiplos de lo normal (MN) (P=0.003) y para el grupo 2 -39.9%, desde 14.5 hasta 9.5 MN (P=0.009).

Ib
[E: Shekelle]
González, 2013

E

La extensión de un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de la disminución de la dosis de velaglucerasa, de 60 UI/kg cada 2 semana a 30 UI/Kg, encontró que hubo mejoría estadísticamente significativa ($p < 0.004$) en el porcentaje promedio entre el resultado basal y el resultado a los 9 y 48 meses, para hemoglobina (+19.2%, +21.7%, respectivamente), plaquetas (+67.6%, +157.8%, respectivamente), volumen hepático (+18.2%, +42.8%, respectivamente) y volumen de bazo (+49.5%, +79.3%, respectivamente). Los autores no encontraron efectos adversos graves ni la producción de anticuerpos anti velaglucerasa. Se concluyó que la velaglucerasa alfa puede ser una alternativa en el tratamiento de enfermedad de Gaucher tipo I.

Ib
[E: Shekelle]
Zimran, 2010

E

En un estudio de extensión realizado en 12 pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I, que recibieron velaglucerasa alfa a dosis inicial de 60 UI/Kg cada 2 semanas con reducción a 30 UI/Kg (basándose en el cumplimiento de al menos 2 objetivos terapéuticos) después de 15 a 18 meses, se encontró que: la mineralización ósea de la columna lumbar y cuello femoral mejoró significativamente con el tratamiento ($p < 0.001$), no obstante de la reducción de la dosis de la enzima y de la patología esquelética basal.

Ila
[E: Shekelle]
Elstein, 2011

E

Una revisión sistemática de los datos disponibles en cuantos a eficacia y seguridad del tratamiento de remplazo enzimático con velaglucerasa alfa, en pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo I, concluyó que dicha enzima es efectiva en el manejo tanto de pacientes no tratados como en los que previamente recibieron imiglucerasa, en ambos casos el medicamento es razonablemente bien tolerado .

Ib
[E: Shekelle]
Morris, 2012

E

Un artículo que describió los efectos del cambio de imiglucerasa a velaglucerasa alfa, en un grupo de 32 pacientes con enfermedad de Gaucher de dos Centros Europeos, en quienes se redujo la dosis de imiglucerasa como consecuencia del desabasto mundial de la enzima, encontró que la cuenta plaquetaria (disminuida como consecuencia de la menor dosis de imiglucerasa) se restauró rápidamente, los niveles de quitotriosidasa disminuyeron y 10 pacientes tuvieron un incremento en el volumen hepático, por lo menos en un 10%, después de 6 meses de tratamiento, el resto de los parámetros no se modificaron continuaron igual que con el tratamiento con imiglucerasa. Se concluyó que velaglucerasa parece ser tan segura y efectiva como la imiglucerasa.

III
[E: Shekelle]
van Dussen, 2012

E

Los ensayos clínicos han mostrado que la velaglucerasa alfa es tan efectiva como la imiglucerasa en el tratamiento de remplazo enzimático, de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I. El tratamiento con velaglucerasa conduce a una mejoría continua y estadísticamente significativa de los parámetros viscerales y hematológicos, además permite alcanzar los objetivos terapéuticos [incluyendo densidad mineral ósea (n=10)] y reduce los niveles de biomarcadores de la enfermedad. Por otra parte, los ensayos clínicos han demostraron también que los parámetros clínicos de la enfermedad se mantuvieron estables en los pacientes en que se cambió el tratamiento de imiglucerasa por velaglucerasa.

III
[E: Shekelle]
Zimran, 2011

E

En un ensayo aleatorizado doble ciego en donde ocho pacientes con enfermedad de Gaucher con bazo intacto recibieron tratamiento con taliglucerasa a dosis de 30 o 60 UI/kg cada dos semanas, se compararon los resultados en la medición de la fracción grasa de médula ósea (FGMO), con pacientes con enfermedad de Gaucher sin tratamiento de remplazo enzimático. En la medición basal, cinco pacientes tratados con taliglucerasa tenían una FGMO por debajo del umbral que se relaciona con riesgo de complicaciones. Después de un año de seguimiento la FGMO incrementó significativamente cuando se comparó tanto con los niveles basales ($p=0.012$), como con los pacientes sin tratamiento ($p=0.005$). Todos los pacientes presentaron mejoría sostenida del resto de los parámetros. El tratamiento con taliglucerasa resultó en incremento significativo de la fracción grasa de la espina lumbar, lo cual indica que ocurre aclaramiento de las células de Gaucher de la médula ósea.

III
[E: Shekelle]
van Dussen, 2012

E

Un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, evaluó la eficacia y seguridad de dos dosis de taliglucerasa [30 UI/Kg ($n=15$) vs 60 UI/Kg ($n=16$)] administrada durante 9 meses, en pacientes adultos con enfermedad de Gaucher. Se encontró reducción estadísticamente significativa del tamaño del bazo: 26.9% (95% CI: -31.9, -21.8) en el grupo que recibió 30 U y 38.0% (95% CI: -43.4, -32.8) en el de 60 U (ambos $p<0.0001$); la reducción en el volumen del hígado fue estadísticamente significativa en ambos grupos: 10.5% (95% CI: -17.0, -4.0) en el grupo de 30 UI ($p=0.004$) y 11.1% (95% CI: -15.0, -7.4) en el de 60 UI ($p<0.0001$). El incremento en la concentración de hemoglobina fue estadísticamente significativo: 1.6g/dl en el grupo de 30 UI (95% CI: 0.3-3.5; $p=0.001$) y 2.2g/dl en el de 60 UI (95% CI: 0.6-3.8; $p<0.0001$). Hubo mejoría en los valores de plaquetas en ambos grupos a los 6 meses de tratamiento, sin embargo, solo en el grupo de 60 UI fue estadísticamente significativo a los 9 meses de tratamiento, incremento promedio de 41,494/mm³; 95% CI: 17658-65330; $p=0.003$).

Ib
[E: Shekelle]
Zimran, 2011

E

Un estudio que revisó la evidencia de la literatura existente, relacionada con la eficacia terapéutica de taliglucerasa para el tratamiento de las manifestaciones de neuronopáticas de la enfermedad de Gaucher, señaló que se ha demostrado que después de 6 a 9 meses de tratamiento con dosis de 30 o 60 UI/kg cada 2 semanas, se produce reducción en el volumen de bazo e hígado así como mejoría en los niveles de hemoglobina. Aunque los valores de plaquetas mejoraron inicialmente únicamente en los pacientes que recibieron 60 UI/kg, los resultados preliminares de los estudios de extensión, han mostrado incremento significativo con dosis de 30 U/kg. La afección de médula ósea evaluada mediante resonancia magnética, mejora en casi todos los pacientes. La enzima ha mostrado buen perfil de seguridad con pocos casos de reacciones de hipersensibilidad y formación de anticuerpos.

III
[E: Shekelle]
Hollak, 2012

E

La American Medical Association recomienda iniciar tratamiento con base a la severidad de la enfermedad:

- 60 UI/kg cada 2 semanas: adultos con criterios de enfermedad severa
- 30 UI/kg cada 2 semanas: adultos con criterios de enfermedad menos severa

IV
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

E

En un estudio de revisión de la literatura sobre la EG se propone iniciar la TRE de la siguiente manera:

- 60 UI/kg cada dos semanas en adultos y niños con riesgo alto
- 30-45 UI/kg cada dos semanas en pacientes adultos bajo riesgo

III
[E: Shekelle]
Franco-Ornelas, 2010

E

De acuerdo a algunos autores la dosis inicial de la TRE para los niños y adultos con EG tipo I es de 60 UI/kg cada 2 semanas.

IV
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

III
[E: Shekelle]
Franco-Ornelas, 2010

IV
[E: Shekelle]
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008



La Fundación Española de Enfermedades Lisosomales propone dos grandes esquemas de dosificación:

1) El primero y más empleado en el mundo se denomina de “Dosis altas y baja frecuencia”. Dentro de este esquema, hay dos opciones, en cuanto a la cantidad de enzima a administrar:

a) “Dosis intermedias”: se administran 30 UI/kg/15 días. Es adecuado para pacientes con indicación de tratamiento y formas no agresivas o graves de la enfermedad. En España es la pauta de dosificación más común.

b) “Dosis altas” o “muy altas”: este esquema de dosificación consiste en la administración de 60 UI/kg/2 semanas, la dosis se puede incrementar hasta incluso las 120 UI/kg/ 2 semanas. Las pautas de 60 UI son comunes en Alemania, Estados Unidos y algún otro país.

2) Otros esquemas de dosificación: de acuerdo con los datos del registro internacional de enfermedad de Gaucher (ICGG) hay pacientes que reciben dosis de alrededor de 40 U/kg/2 semanas. Son regímenes menos empleados y no se sabe si aportan alguna ventaja sobre los esquemas anteriores.

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008



A menos que se considere que el paciente presenta una forma severa de la enfermedad, la dosis estándar de inicio de terapia de remplazo enzimático (imiglucerasa y velaglucerasa) es de 30 UI/kg cada 2 semanas,

IV

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2013

Las pautas de tratamiento que señala la Guía de Actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher son las siguientes:



- Dosis de inicio: 60 UI/kg/cada 2 semanas
- No se aconsejan dosis inferiores a 15 UI/kg/cada 2 semanas
- En enfermedad ósea avanzada: 60 UI/kg/cada 2 semanas
- Visceromegalias importantes: 30-60 UI/kg/cada 2 semanas
- Anemia y/o trombocitopenia: 30-60 UI/kg/cada 2 semanas
- Afectación pulmonar: 60 UI/kg/cada 2 semanas
- Aumento progresivo de actividad de quitotriosidasa: 30-60 UI/kg/cada 2 semanas

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011

E

La dosis de la terapia de remplazo enzimático dependerá de la severidad de la enfermedad y la decisión de la misma será tomada de acuerdo al juicio del médico responsable, sin embargo, normalmente no deberá exceder de 60 UI/kg/ cada 2 semanas.

IV**[E: Shekelle]**

Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease, 2011

E

La Guía Sudafricana sugiere que los pacientes con enfermedad de Gaucher severa o con criterios de alto riesgo, deben iniciar TRE con dosis de 30 a 60 UI/kg/cada 2 semanas; todos los demás pacientes deben comenzar con dosis de 10 a 30 UI/kg cada 2 semanas (cuadro III, anexo 5.3).

IV**[E: Shekelle]**

Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board, 2012

E

La dosis inicial de terapia de remplazo enzimático puede variar en el rango de 30 a 60 UI/kg/cada 2 semanas. La dosis estándar de inicio será de 30 UI/Kg/ cada 2 semanas (a menos que el paciente presente una forma severa de la enfermedad), se debe revalorarla con regularidad y considerar su incremento en los pacientes que no muestran una adecuada respuesta al tratamiento.

IV**[E: Shekelle]**

Department of health and ageing Australian Government, 2013

E

Un ensayo aleatorizado doble ciego, comparó la eficacia y seguridad de velaglucerasa vs imiglucerasa (ambas a dosis de 60 UI/kg/cada 2 semanas) en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I de 3 a 73 años de edad sin tratamiento previo, que presentaban anemia más trombocitopenia u organomegalia. La diferencia promedio de la hemoglobina entre el valor basal y a los 9 meses de tratamiento (velaglucerasa alfa vs imiglucerasa) fue 0.14 y 0.16 g/dL respectivamente. No hubo diferencia estadísticamente significativa en las otras variables de comparación. La mayoría de los efectos adversos fueron de leves a moderados. Se concluyó que no hubo diferencia en la seguridad y eficacia de velaglucerasa comparada con imiglucerasa.

Ib**[E: Shekelle]**

Turkia, 2013

E

El Consorcio Escoces de Medicamentos completó la evaluación del uso de velaglucerasa, concluyó que se ha demostrado que la enzima no es inferior a otras en el manejo de remplazo enzimático de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I. Señaló que los estudios clínicos han evaluado dosis de 15 a 60 UI/kg cada 2 semanas, dosis mayores a 60 no han sido estudiadas.

IV
[E: Shekelle]

*National Health Service,
2012*

Las dosis de terapia de remplazo enzimático aprobadas por la FDA para la enfermedad de Gaucher tipo I son las siguientes:

- Imiglucerasa: rango de 2.5UI/kg 3 veces a la semana a 60UI/kg cada 2 semanas. Los ajustes deben realizarse de manera individual basándose en el cumplimiento y mantenimiento de los objetivos terapéutico.
- Velaglucerasa: 60 UI/kg cada 2 semanas. Los ajustes deben realizarse de manera individual basándose en el cumplimiento y mantenimiento de los objetivos terapéutico, los ensayos han evaluado dosis de 15 a 60 UI/kg/cada 2 semanas. Los pacientes tratados con imiglucerasa pueden cambiarse a velaglucerasa, utilizando la misma dosis de imiglucerasa que estaban recibiendo.
- Taliglucerasa: 60 UI/kg cada 2 semanas. Los ajustes deben realizarse de manera individual basándose en el cumplimiento y mantenimiento de los objetivos terapéutico, los ensayos han evaluado dosis de 11 a 73 UI/kg/cada 2 semanas. Los pacientes tratados con imiglucerasa pueden cambiarse a taliglucerasa, utilizando la misma dosis que estaban recibiendo de imiglucerasa.

E

III
[E: Shekelle]

*Agency for Health Care
Research and Quality, 2013*

R

Existen disponibles dos formas de terapia de remplazo enzimático imiglucerasa y velaglucerasa que son igualmente eficaces. Tanto en niños como en adultos con enfermedad de Gaucher tipo I que requieren TRE se recomienda iniciar con 60 UI/kg cada 2 semanas.

A**[E: Shekelle]***de Fost, 2007***D****[E: Shekelle]***American Medical Association, 2008***D****[E: Shekelle]***Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008***C****[E: Shekelle]***Franco-Ornelas, 2010***D****[E: Shekelle]***Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011***D****[E: Shekelle]***National Health Service, 2012***D****[E: Shekelle]***Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board, 2012***D****[E: Shekelle]***Department of health and ageing Australian Government, 2013***C****[E: Shekelle]***Agency for HealthCare Research and Quality, 2013*

R

Se recomienda no exceder la dosis máxima de 60 UI/kg para la TRE de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I.

E

La Guía de Actuación en pacientes con enfermedad de Gaucher clasifica y define la respuesta al tratamiento de replazo enzimático de la siguiente manera:

- Óptima: alcanzar al menos 5 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento.
- Subóptima: alcanzar solamente 3-4 de los 6 criterios de respuesta a los 4 años de tratamiento.
- Sin respuesta: alcanzar 2 o menos criterios de respuesta a los 4 años de tratamiento.

D

[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

C

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011

D

[E: Shekelle]

Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease, 2011

D

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2013

C

[E: Shekelle]

Agency for HealthCare Research and Quality, 2013

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011

A los 12-18 meses de tratamiento, si se han conseguido los objetivos terapéuticos, mantener dosis que se ajustará según crecimiento, sin reducir por debajo de 30U/kg cada dos semanas. En caso de objetivarse criterios de respuesta óptima se recomienda:

E

- Disminuir 25% de la dosis inicial.
- Realizar determinación de actividad quitotriosidasa cada 3 meses.
- Si se mantiene actividad estable continuar 6 meses más a la misma dosis y después reducir al 50%.
- En caso de aumentar la actividad quitotriosidasa de forma significativa y en dos determinaciones consecutivas, se recomienda volver a la dosis anterior.

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011

E

La eficacia del tratamiento debe evaluarse cada 6 meses y ajustar la dosis de la enzima como sea apropiado. Si no ha habido respuesta después de 6 meses de tratamiento de dosis bajas, la dosis debe incrementarse a un máximo de 60 UI/kg cada 2 semanas. Si no ha habido respuesta significativa al tratamiento después de 12 meses de una dosis de 60 UI/Kg/ cada 2 semanas, el tratamiento podría ser discontinuado. En presencia de eventos adversos severos el medicamento podría discontinuarse también.

IV

[E: Shekelle]

Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease, 2011

E

Después de haber iniciado la TRE, se debe revalorar a los pacientes pediátricos cada 6 meses, la decisión para continuar el TRE, debe sujetarse a la evaluación de la evidencia de acuerdo con la monitorización de los objetivos terapéuticos, se debe demostrar que existe mejoría clínica o estabilización de las condiciones clínicas para mantener la administración de TRE.

IV

[E: Shekelle]

Vellodi, 2012

E

La dosis de inicio de TRE en los niños es de 60 UI/kg/cada 2 semanas, una vez alcanzados los objetivos terapéuticos puede reducirse a un mínimo de 30 UI/kg/cada 2 semanas y revalorarse cada 6 meses. Las reducciones no deben realizarse con mayor frecuencia a la descrita.

IV

[E: Shekelle]

National Health Service, 2012

E

La dosis estándar de inicio de la terapia de remplazo enzimático es de 30 UI/kg/ cada 2 semanas, a menos que se considere que el paciente presenta una forma severa de la enfermedad; se debe revisar con regularidad al paciente y considerar incremento de la dosis en quienes no muestran una adecuada respuesta al tratamiento.

IV

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2013

D

[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

C

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2013

A

[E: Shekelle]

de Fost, 2007

IV

[E: Shekelle]

Vellodi, 2012

IV

[E: Shekelle]

National Health Service, 2012

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2011

R

Tanto en niños como en adultos con enfermedad de Gaucher tipo I se deben evaluar los objetivos terapéuticos anualmente, de acuerdo a los resultados se decidirá la dosis de TRE:

1. Si se cumplen 4 de los 6 objetivos se disminuirá la dosis de TRE al 50%. En el caso de los niños el seguimiento posterior a la reducción deberá realizarse cada 6 meses con la finalidad de mantener o incrementar la dosis de TRE.
2. Si no se cumplen 4 de los 6 objetivos se recomienda lo siguiente:
 - Si se alcanzaron los objetivos hematológicos se mantendrá con 60 UI/kg un año más, si después del segundo año de TRE no se alcanzan 4 de los 6 objetivos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en enfermedad de Gaucher.
 - Si no se alcanzaron los objetivos hematológicos, la dosis de TRE se decidirá de acuerdo a la evaluación integral del caso por un comité de expertos en enfermedad de Gaucher.

4.1.4.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E Desde el inicio del tratamiento es necesario identificar los principales objetivos terapéuticos para cada una de las manifestaciones clínicas. Cada objetivo debe incluir una meta cualitativa o cuantitativa y un tiempo esperado para la respuesta y que sea consistente con estándares aceptados. La base para asegurar y mantener los objetivos terapéuticos es la monitorización regular y sistematizada de todos los aspectos de la enfermedad.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Pastores, 2004</i></p>
<p>E Con base en los datos analizados por el Registro del International Collaborative Gaucher Group se han definido las metas u objetivos a alcanzar con la terapia de reemplazo enzimático. Los objetivos terapéuticos se han establecido como una guía para los médicos que asisten pacientes con enfermedad de Gaucher y deberán utilizarse para su evaluación específica.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Franco-Ornelas, 2010</i></p>
<p>E Un estudio de revisión de la literatura señala que la mayoría de los reportes sobre enfermedad ósea en pacientes con enfermedad de Gaucher, documentan mejoría en la densidad mineral ósea en vértebras lumbares, fémur y metáfisis tibial con el tratamiento de reemplazo enzimático. Se refiere que en 33 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I tratados con imiglucerasa, el promedio de score Z de la médula espinal incrementó del resultado basal de $-0.72 (\pm 1.302)$ a valores cercanos a lo normal a los 48 meses de tratamiento ($p=0.042$), del cuello femoral de -0.59 basal a $-0.17 (\pm 1.206)$ a los 36 meses, incremento que se mantuvo a los 48 meses de tratamiento.</p>	<p>III [E: Shekelle] <i>Goker-Alpan, 2011</i></p>

E

El análisis de los datos del Registro Gaucher del Grupo Colaborativo Internacional Gaucher (ICGG por sus siglas en inglés), ha proporcionado resultados sobre la densidad mineral ósea en 342 pacientes tratados con terapia de remplazo enzimático y 160 no tratados, se encontró que la densidad mineral ósea mejoró con el tiempo en los pacientes con TRE, aunque se observó que la respuesta a la terapia puede tomar varios años. Se encontró también una relación dosis respuesta de unidades del score Z por año de +0.064,+0.086, +0.132 en los grupos de 15, 30, y 60 UI/kg (cada 2 semanas) respectivamente.

III

[E: Shekelle]*Goker-Alpan, 2011***E**

Cuando se comparan niños con adultos con enfermedad de Gaucher, los niños presentan un incremento más rápido en la mineralización ósea como respuesta a la TRE. Para los adultos, la mejoría en el score Z de vértebras lumbares puede requerir de 4 años de tratamiento con imiglucerasa, comparado con los 2 años que necesitaron los niños. En un estudio de 33 adultos que recibieron TRE, se encontró que el incremento significativo del score Z ocurrió a los 24 meses de iniciada la TRE y hacia el mes 48 el promedio de score Z estaba cerca de valores normales.

III

[E: Shekelle]*Goker-Alpan, 2011***E**

Los datos sobre la eficacia de la imiglucerasa en prevenir fracturas patológicas son limitados. Un estudio de 10 niños, 4 de los cuales presentaron fracturas patológicas antes de la TRE, se trataron con dosis de 30 UI/kg/mes en 13 fracciones por mes, no se reportó la presencia de fracturas en ninguno de los pacientes durante un seguimiento de más de un año. Las fracturas se han presentado después de iniciada la TRE, algunas en pacientes con manifestaciones óseas severas pre existentes,

III

[E: Shekelle]*Goker-Alpan, 2011*

E

El porcentaje de osteonecrosis de los pacientes del Registro Gaucher ICGG, señaló que los que iniciaron tratamiento con imiglucerasa en los primeros 2 años del diagnóstico, presentaron una incidencia 41% menor de necrosis avascular que aquellos que la iniciaron después de 2 años del diagnóstico.

III

[E: Shekelle]

*Goker-Alpan, 2011***E**

El dolor óseo se evalúa habitualmente de manera subjetiva y es difícil de cuantificar. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con dolor óseo pre existente, reportan alivio del mismo dentro del primer año de iniciada la TRE. El análisis de datos obtenidos del Registro Internacional de Enfermedad de Gaucher, mostró que el dolor óseo se resolvió en el 50% de los pacientes en los 2 primeros años de tratamiento, después de 4 años el 70% de los casos no lo presentaba o era de leve intensidad. Después de 2 años de tratamiento, las crisis óseas mejoraron de manera similar, cerca del 80% de los pacientes reportaron ausencia de ellas y menos del 1% presentó su primera crisis ósea después de la TRE.

III

[E: Shekelle]

Goker-Alpan, 2011

E

El dolor óseo, las crisis óseas y la infiltración de la médula ósea, usualmente mejoran dentro del primer año de TRE, sin embargo, la densidad mineral ósea con frecuencia requiere varios años para mejorar. En general, se ha visto que la TRE es efectiva para algunas manifestaciones en un rango de dosis de infusión programada. Para niños y adultos de riesgo, se recomienda una dosis inicial de TRE de 60 UI/kg cada 2 semanas, la cual puede reducirse después de haber alcanzado los objetivos terapéuticos a no menos de 30 UI/kg cada 2 semanas para prevenir deterioro óseo durante la terapia de mantenimiento a largo plazo. Dosis totales menores pueden disminuir los costos de la TRE y podrían ser consideradas en pacientes con EG tipo 1 estable, sin embargo dosis de 15 UI/kg/cada 2 semanas o menos puede comprometer la respuesta en algunos pacientes.

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2011

E

El tratamiento de la afección ósea con dosis altas de TRE es controversial. Dos análisis retrospectivos de 106 pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, encontraron que dosis altas de TRE (80 UI/kg cada 4 semanas vs 15-30 UI/kg cada 4 semanas) se asociaron a disminución de la afección de médula ósea. Sin embargo, en algunos pacientes, la enfermedad ósea persiste a pesar de dosis adecuadas de TRE o de su incremento. Esto puede deberse a sitios santuario en la médula ósea donde las células de Gaucher escapan al efecto de la TRE debido a la presencia de fibrosis, a una vascularización alterada o quizás porque subpoblaciones de células de Gaucher difieren en su capacidad de recibir la enzima. No obstante, con las secuelas ya establecidas, la enfermedad ósea puede ser difícil o imposible de revertir aún con altas dosis. Estas diferencias observadas en la respuesta al tratamiento enfatizan la importancia de la evaluación y monitorización antes y después del inicio de la TRE.

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2011

Los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con enfermedad de Gaucher tipo I que recibe TRE son:

- a) Anemia : incremento del nivel de hemoglobina en los primeros 12-24 meses y mantener estos valores durante este período:
- 11 g/dl en mujeres y niños
 - 12 g/dl para hombres > 12 años
- b) Trombocitopenia:
- Pacientes esplenectomizados: normalización del recuento plaquetario en el primer año de tratamiento
 - Pacientes con bazo intacto: incremento del recuento plaquetario 1.5 a 2 veces del reporte basal en el primer año y aproximación al nivel normal a partir del segundo año de tratamiento
- c) Hígado: Reducción y mantenimiento del volumen 1.5 veces del valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño en un 20% - 30% antes de 2 años de tratamiento, entre el 30% y 50% antes de 5 años
- d) Bazo: Reducción y mantenimiento del volumen de 2 a 8 veces el valor basal (en función de la superficie corporal del individuo) o reducción en el tamaño del bazo en un 30% - 50% antes de 1 año de tratamiento y entre el 50% -60% antes de 5 años
- e) Alteraciones óseas:
- Disminución o eliminación del dolor óseo en 12 a 24 meses
 - Mejoría de la mineralización ósea valorado a través de resonancia magnética de columna y fémures después de un año de TRE o mejoría de densidad ósea entre 3 y 5 años.
 - No presentar crisis óseas, osteonecrosis ni aplastamientos subcondrales articulares
- f) Biomarcadores : disminución de la quitotriosidasa del 40 al 70 % en los primeros 12 a 24 meses de TRE.



C

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D

[E: Shekelle]

Pastores, 2004

D

[E: Shekelle]

Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales, 2013

D

[E: Shekelle]

Vellodi, 2012

4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p data-bbox="240 611 391 764">E</p> <p data-bbox="427 499 1112 562">La TRE se puede suspender bajo las siguientes circunstancias:</p> <ul data-bbox="475 575 1112 865" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="475 575 979 604">• Efectos adversos intolerables de la TRE <li data-bbox="475 617 1112 751">• Enfermedades intercurrentes en donde se afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtiene beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE <li data-bbox="475 764 948 793">• A solicitud del paciente o de su tutor <li data-bbox="475 806 1112 865">• Suspender el tratamiento durante el embarazo y valorar la aplicación después del tercer trimestre 	<p data-bbox="1292 632 1321 661">IV</p> <p data-bbox="1227 667 1393 697">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1138 703 1295 732"><i>Degan, 2005</i></p>
<p data-bbox="240 919 391 1073">E</p> <p data-bbox="427 919 1112 1087">El tratamiento con TRE desde su inicio tendrá carácter de indefinido dado que, según la evidencia científica, suspensiones repentinas en su administración pueden resultar perjudiciales con la consiguiente reaparición de los signos de la enfermedad.</p>	<p data-bbox="1292 919 1321 949">III</p> <p data-bbox="1227 955 1393 984">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1138 991 1328 1020"><i>González, 2010</i></p>
<p data-bbox="240 1142 391 1295">E</p> <p data-bbox="427 1142 1112 1310">La suspensión del tratamiento se ha asociado con la recaída de la enfermedad particularmente en los parámetros musculo esqueléticos y con la pérdida de una ventana de oportunidad para prevenir los daños irreversibles.</p>	<p data-bbox="1292 1171 1321 1201">III</p> <p data-bbox="1227 1207 1393 1236">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1138 1243 1295 1272"><i>Mistry, 2006</i></p>
<p data-bbox="240 1541 391 1694">E</p> <p data-bbox="427 1360 1112 1423">El gobierno Australiano señala como no elegibles para ofrecer TRE los siguientes casos:</p> <ul data-bbox="475 1436 1112 1858" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="475 1436 802 1465">• Pacientes asintomáticos <li data-bbox="475 1478 1112 1646">• Pacientes con complicaciones irreversibles tales como la necrosis avascular de cadera en donde puede esperarse que no responderán a la TRE. En éstos pacientes es improbable revertir las alteraciones óseas. <li data-bbox="475 1659 1112 1751">• Pacientes que presenten otra enfermedad concomitante severa donde el pronóstico a largo plazo no puede verse influenciado por la TRE. <li data-bbox="475 1764 1112 1858">• Presencia de alguna condición médica que razonablemente pueda comprometer la respuesta de la TRE. 	<p data-bbox="1292 1528 1321 1558">IV</p> <p data-bbox="1227 1564 1393 1593">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1138 1600 1446 1696"><i>Department of health and ageing Australian Government, 2013</i></p>

E

Las recomendaciones para suspender la terapia de reemplazo enzimático podrían ser las siguientes:

- Si el paciente no lleva en forma adecuada las medidas que permitan valorar la efectividad del tratamiento.
- Si la TRE no alivia los síntomas de la enfermedad que originalmente lo hicieron elegible para tratamiento.

IV

[E: Shekelle]

Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease, 2011

E

La guía para la evaluación, monitorización y terapia de reemplazo enzimático para pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher en el Reino Unido, señala los siguientes criterios de suspensión y exclusión de terapia de reemplazo enzimático

A) Suspensión

- Reacciones adversas severas secundarias a su administración.
- Falta de apego del paciente al régimen de dosis recomendado.
- El no asistir a 3 citas consecutivas.
- El no asistir a 5 citas en un espacio de 2 años.
- Cualquier decisión de suspensión de TRE debe ser avalada por otro centro de infusión.

B) Exclusión

- Enfermedad muy avanzada en donde la administración de TRE no pueda ofrecer mayor beneficio
- Presencia de otra enfermedad concomitante que empobrezca el pronóstico

IV

[E: Shekelle]

Vellodi, 2012



De acuerdo con la Guía Sudafricana las indicaciones para suspender la TRE, son las siguientes:

- Efectos adversos intolerables.
- Cuando la calidad de vida a largo plazo o la expectativa de vida, sea tal que el paciente no obtendrá ningún beneficio con la administración de TRE.
- Falta de respuesta al tratamiento a pesar del ajuste apropiado de la dosis. Esto aplica en los raros casos de resistencia completa al tratamiento y a la progresión irreversible de aspectos individuales de la enfermedad (más frecuentemente neurológicos), en donde la calidad de vida es muy mala y hay pocas o nulas probabilidades de respuesta al tratamiento.
- Cuando el paciente o su tutor lo soliciten.
- Si el estilo de vida del paciente impide el apego al tratamiento (ejemplo abuso de drogas).

IV

[E: Shekelle]

*Lysosomal Storage Disorder
Medical Advisory Board,
2012*



La TRE se debe suspender bajo las siguientes circunstancias:

1. Efectos adversos intolerables de la TRE
2. Enfermedades intercurrentes en donde se afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtiene beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE
3. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales

D

[E: Shekelle]

*Department of health and
ageing Australian
Government, 2013*

D





[E: Shekelle]

Degan, 2005

4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS

4.2.1.1 REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>Todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo I deberán referirse al servicio de hematología del tercer nivel de atención a. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no TRE y especificará la dosis enzimática en caso de que la amerite.</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>Los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I se enviarán a segundo nivel de atención para recibir tratamiento integral, seguimiento y vigilancia (tanto los pacientes que ameritaron TRE como los que no la requirieron).</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>Si los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I que en su evaluación inicial no requirieron TRE presentan criterios para recibirla durante el seguimiento, se referirán a tercer nivel de atención. En tercer nivel se definirá la necesidad de iniciar o no la TRE así como la dosis de la enzima.</p>	Punto de Buena Práctica
	<p>Para evaluar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos el paciente con TRE deberá referirse anualmente al servicio de hematología del tercer nivel de atención,. Deberá enviarse con todos los estudios señalados en el seguimiento (anexo 5.3, tabla 1)</p>	Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1 PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática **Enfermedad de gaucher tipo I**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **español e inglés**.
- Documentos publicados los últimos **10 años**.
- Documentos enfocados a **diagnóstico y tratamiento**.

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

5.1.1 PRIMERA ETAPA

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Enfermedad de Gaucher en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica, ensayos controlados aleatorizados, meta análisis, revisiones y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término Gaucher Disease. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 97 resultados, de los cuales se utilizaron 41 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Gaucher Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Gaucher Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Gaucher Disease/genetics"[Mesh] OR "Gaucher Disease/radiography"[Mesh] OR "Gaucher Disease/therapy"[Mesh] OR "Gaucher Disease/ultrasonography"[Mesh]) AND ("2008/08/31"[PDAT] : "2013/08/29"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND "2008/07/31"[PDat] : "2013/07/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Spanish[lang] OR English[lang]))	97

Algoritmo de búsqueda:

1. Gaucher Disease [Mesh]
- 2.-Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [Subheading]
4. Genetics [Subheading]
5. Radiography [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. Ultrasonography [Subheading]
8. #2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7
9. #1 And #8
10. 2008[PDAT]: 2013[PDAT]
11. Humans [MeSH]
12. #10 OR # 11
13. # 9 AND # 12
14. English [lang]
15. Spanish [lang]
16. #14 OR # 15
17. #13 AND # 16
18. Clinical Trial[ptyp]
19. Randomized Controlled Trial[ptyp]
20. Practice Guideline[ptyp]
21. Meta-Analysis [ptyp]
22. Review[ptyp]
23. # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22
24. # 17 AND # 23
25. # 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7) AND (#10 OR # 11) AND (#14 OR # 15) AND (# 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22)

Por no encontrar toda la información necesaria, se extendió la búsqueda a 10 años. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 180 resultados, de los cuales se utilizaron 8 documentos en la elaboración de la guía.

Búsqueda	Resultado
("Gaucher Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Gaucher Disease/drug therapy"[Mesh] OR "Gaucher Disease/genetics"[Mesh] OR "Gaucher Disease/radiography"[Mesh] OR "Gaucher Disease/therapy"[Mesh] OR "Gaucher Disease/ultrasonography"[Mesh]) AND ("2003/07/31"[PDAT] : "2013/07/31"[PDAT] AND "humans"[MeSH Terms]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND "2003/09/02"[PDat] : "2013/08/29"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Spanish[lang] OR English[lang]))	180

1. Gaucher Disease [Mesh]
- 2.-Diagnosis [Subheading]
3. Drug therapy [Subheading]
4. Genetics [Subheading]
5. Radiography [Subheading]
6. Therapy [Subheading]
7. Ultrasonography [Subheading]
8. #2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7
9. #1 And #8
10. 2003[PDAT]: 2013[PDAT]
11. Humans [MeSH]
12. #10 OR # 11
13. # 9 AND # 12
14. English [lang]
15. Spanish [lang]
16. #14 OR # 15
17. #13 AND # 16
18. Clinical Trial[ptyp]
19. Randomized Controlled Trial[ptyp]
20. Practice Guideline[ptyp]
21. Meta-Analysis [ptyp]
22. Review[ptyp]
23. # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22
24. # 17 AND # 23
25. # 1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR # 5 OR # 6 OR # 7) AND (#10 OR # 11) AND (#14 OR # 15) AND (# 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22)

5.1.2 SEGUNDA ETAPA

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con los términos enfermedad de Gaucher.

En los siguientes sitios Web no se obtuvieron resultados:

<http://www.tripdatabase.com>, <http://www.guidelines.gov>,
<http://www.library.nhs.uk/guidelinesfinder/Default.aspx?pagename=HOME>, <http://www.nice.org.uk/>,
www.medscape.com/pages/editorial/public/pguidelines/index-primarycare, www.guiasalud.es,
<http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/archive.html>,
<http://www.albertadoctors.org/>, <http://www.acponline.org/>, <http://www.icsi.org>,
http://www.nzgg.org.nz/index.cfm?fuseaction=fuseaction_10&fusesubaction=docs&documentID=22,
<http://www.sign.ac.uk>, <http://www.g-i-n.net/>, <http://cks.nice.org.uk/>,
<http://usalbiomedica.wordpress.com/2009/11/02/excelenciaclinica-net-metabuscador-en-salud/>

5.2 ESCALAS DE GRADACIÓN

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
Ilb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 ESCALAS DE CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Cuadro I. Manifestaciones clínicas frecuentes de la enfermedad de Gaucher tipo I

- Astenia
- Adinamia
- Sangrado espontáneo nasal, gingival, petequias o equimosis
- Hipermenorrea
- Sensación de plenitud, distensión o dolor abdominal
- Crisis óseas: episodios de fiebre y dolor óseo
- Palidez de mucosas y tegumentos
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Fracturas patológicas
- Retraso en el crecimiento pondo estatural

Datos obtenidos de:

Franco-Ornelas, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2010; 48 (2): 167-186.

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2011 marzo 8]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

TABLA 1. EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I EN NIÑOS Y ADULTOS

	Evaluación basal	Pacientes sin TRE		Pacientes con TRE			
		Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Sin alcanzar los objetivos terapéuticos		Objetivos alcanzados	Cambios dosis o con problemas clínicos
				Cada 3 meses	Cada 12 meses		
Examen físico	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
Hemoglobina y plaquetas	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
AST, ALT	X	X(cada 6 meses)		X		X	X
Quitotriosidasa	X	X		X		X	X
EKG y ecocardiograma Doppler	X	X			X	X	
Radiografía simple de columna y huesos largos	X		X		X	X	X
Densitometría ósea	X		X		X	X(24 meses)	X
TAC volumen visceral de hígado y bazo	X		X		X	X	X
Resonancia Magnética de columna y fémur	X		X(24 meses)		X	X	X
Examen neurológico	X	X			X	X	X

Datos obtenidos de:

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2011 marzo 8]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. [En línea]. 2011 [citado 2013 julio 8]; Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>

CUADRO II. CRITERIOS PARA INICIAR TRE DE ACUERDO A DIFERENTES AUTORES

AUTOR	CRITERIOS
American Medical Association	En los niños con Enfermedad de Gaucher tipo I se considera necesario iniciar TRE con alglucerasa o imiglucerasa cuando se cumplen los criterios 1 y 2: 1) Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher (ver definiciones operativas) 2) Alguna de las siguientes manifestaciones clínicas: a) Dolor abdominal u óseo, b) Falla para crecer no asociada a otra causa, c) Caquexia, d) Afección ósea, incluyendo, pero no limitado a, deformidad Erlenmeyer flask, e) Hemoglobina menor de 2.0g/dL por abajo del límite normal para la edad y sexo., f) Plaquetas menores de 60,000 mm ³ o documentación de episodios de sangrado anormal
American Medical Association	En los adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I se considera necesario iniciar TRE cuando se cumplen los criterios 1 y 2: 1) Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher (ver definiciones operativas) 2) Alguna de las siguientes manifestaciones clínicas: a) Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de lo siguiente: necrosis avascular, enfermedad lítica, falla de la remodelación ósea, infiltración medular, osteopenia, osteoesclerosis, fractura patológica, evidencia radiográfica de deterioro articular Q b) Al menos 2 de los siguientes datos: hepatomegalia clínicamente significativa, esplenomegalia clínicamente significativa, hemoglobina menor o igual a 11.5g/dL en mujeres y menor de 12.5g/dL en hombres o 1gr por abajo del límite inferior normal para la edad y sexo, cuenta de plaquetas menor o igual a 120 000 mm ³
Degan	En los niños y adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I se considera necesario iniciar TRE cuando se cumplen los siguientes criterios: a) Hemoglobina: determinación constante de valores de hemoglobina menores de 11g/dL, b) Trombocitopenia: determinación constante de plaquetas menores de 100x10 ⁹ /l, c) Visceromegalias: esplenomegalia moderada (10 a 40 veces de incremento en el tamaño) o severa (mas de 40 veces de incremento del tamaño), d) Esplenectomía previa, e) Afección pulmonar diagnosticada por tomografía computarizada o pruebas de función pulmonar, f) Afección ósea demostrada por tomografía computarizada, estudio radiográfico o resonancia magnética puede ser una indicación para el tratamiento si es suficientemente severa sobre todo en niños y jóvenes. La deformidad de Erlenmeyer Flask por si sola no es una indicación para tratamiento específico, g) Síntomas sistémicos como cansancio extremo y letargia, h) Infertilidad femenina sin otra explicación, i) Pérdida de peso: particularmente si es mayor del 10% del peso corporal en un año, j) Pacientes que requieren analgesia regular para el tratamiento del dolor óseo, k) Diagnóstico molecular de genotipos asociados con mayor severidad de la enfermedad, aún sin síntomas severos para prevenir las lesiones irreversibles
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales	En niños y adultos se sugiere: Iniciar tratamiento: a) pacientes sintomáticos y b) pacientes asintomáticos con afección grave Considerar firmemente inicio de tratamiento: a) Niños menores de 5 años con síntomas leves, b) Niños con hermanos con enfermedad grave o progresiva, c) Enfermos de cualquier edad con signos de deterioro aún subclínico. Considerar la posibilidad de tratamiento en enfermos de cualquier edad con signos de progresión aún sin deterioro
Department of health and ageing Australian Government.	Enfermedad de Gaucher sintomática: 1) Niños menores de 16 años: enfermedad de Gaucher sintomática con cualquier signo físico relevante. 2) Adultos: Enfermedad de Gaucher sintomática con cualquiera de las siguientes manifestaciones clínicas: a) Enfermedad ósea demostrada por cualquiera de lo siguiente: osteopenia moderada o deformidad de Erlenmeyer. b) Hemoglobina: determinación constante de valores de hemoglobina menores de 10.5 g/dL en mujeres y 11.5 g/dL en hombres (en al menos más de 2 mediciones con un mes de diferencia y al haber excluido otras causas de anemia) o plaquetas ≤ 120 000 mm ³ (en al menos 2 determinaciones realizadas con más de un mes de diferencia). d) Volumen hepático (medido por resonancia magnética o tomografía) ≥ 1.25 de su tamaño normal o volumen esplénico ≥ 5 de su tamaño normal.
Vellodi	Todos los niños con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher deben iniciar tratamiento de replazo enzimático. La razón para comenzar el tratamiento, aún en niños aparentemente

	<p>asintomáticos, es que la enfermedad ósea es muy difícil de diagnosticar clínicamente y los signos radiográficos pueden ser muy sutiles. El retardo en el tratamiento puede resultar en un índice de masa ósea sub óptimo. Una excepción pueden ser los niños asintomáticos que son homocigotos para el alelo N3705 los cuales pueden permanecer asintomáticos durante muchos años, en ellos puede ser apropiado adoptar la conducta de vigilancia.</p>
Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease	<p>1) Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher, 2) Ausencia de enfermedades que puedan comprometer la respuesta a la TRE, 3) Evidencia de progresión de los síntomas que señalen que la enfermedad puede llegar a ser severa en pocos años., 4) El tratamiento de pacientes asintomáticos no es recomendado debido a que no existe evidencia que demuestre que la TRE de pacientes asintomáticos modifique los resultados a largo plazo, 5) La designación de la severidad de la enfermedad debe ser avalada por la revisión de un Comité.</p> <p>El comité tomara en consideración el número de órganos afectados para evaluar la severidad, incluyendo cualquiera de los siguientes: Alteraciones hematológicas: a) hemoglobina <85% del límite inferior para la edad y sexo después de haber descartado otras causas de anemia como deficiencia de hierro, b) Plaquetas <50 x 10⁹/L en 2 determinaciones separadas con al menos un mes de diferencia entre una y otra; se pueden considerar puntos de corte mayores si el paciente manifiesta sangrados, c) al menos dos episodios de infartos esplénicos severos confirmados mediante tomografía computarizada u otros estudios de imagen del abdomen. Enfermedad ósea: a) Una crisis ósea severa que requiera hospitalización u origine incapacidad marcada, b) evidencia radiográfica o por resonancia magnética de destrucción incipiente de cualquier articulación grande como cadera u hombros, c) fracturas espontáneas con evidencia de estudios de imagen que demuestren que la recurrencia es posible, d) Dolor óseo crónico, no controlable con la administración de analgésicos no narcóticos o drogas anti inflamatorias que ocasionen ausentismo laboral o escolar significativo, e) A los pacientes en que está previsto replazo articular de grandes articulaciones, como consecuencia de complicación ósea de la enfermedad de Gaucher, deben ser tratados con TRE a dosis de por lo menos 30UI/kg/ cada 2 semanas por al menos 6 meses antes del replazo articular y se debe continuar con la misma dosis hasta que se complete la terapia de rehabilitación. Complicaciones gastrointestinales: a) evidencia de disfunción hepática significativa como hipertensión portal o alteraciones en la función de síntesis del hígado. La elevación de los niveles de transaminasasa sin evidencia de hipertensión portal o alteraciones en la función hepática, no es indicación para administrar TRE, b) Incomodidad significativa por la hepatomegalia o esplenomegalia. Enfermedad pulmonar: evidencia de enfermedad pulmonar, secundaria a enfermedad de Gaucher, clínicamente significativa o progresiva. Calidad de vida: alteración en el estado de desempeño y reducción del score de calidad de vida.</p>
Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board.	<p>Indicaciones de tratamiento inmediato: a) Trombocitopenia o anemia clínicamente significativa, b) Historia de organomegalia progresiva, c) Afección ósea, d) Falla para crecer, e) Retardo de la pubertad, f) Afección pulmonar, g) Historia de esplenectomía, h) Alteración en la función física y calidad de vida, i) Cualquier niño con síntomas.</p>

American Medical Association. Clinical U.M Guidelines. Pharmacotherapy for Gaucher Disease. [En línea]. 2008 [citado 2011 marzo 8]; Disponible en: URL: http://www.anthem.com/medicalguidelines/va/f3/s9/t0/pw_ad081048.pdf

Degan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National Guidelines for Adult Gaucher's Disease [guidelines on internet] 2005 April. Disponible en :<http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationpolicyandguidance/>

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2011 marzo 8]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

Department of health and ageing Australian Government. Guidelines for the treatment of Gaucher Disease through the Life Saving Drugs Program. [En línea]. 2013 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-supply-othersupply>

Vellodi A, Wraith JE, Collin-Histed T and Chakrapani A. Paediatric Gaucher disease in England: guidelines for assessment, monitoring and enzyme replacement therapy. [En línea]. 2012 [citado 2012 julio 8]; Disponible en: URL: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_paediatric_Gauchers_Disease.pdf

Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease by enzyme replacement with imiglucerase or Velaglucerase, or substrate reduction therapy with Miglustat. [En línea]. 2011 [citado 2013 julio 8]; Disponible en: URL: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf>

Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board. South African guidelines for the management of Gaucher disease. S Afr Med J 2012; 20; 102(8):697-702.

CUADRO III. SINTOMAS DE SEVERIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

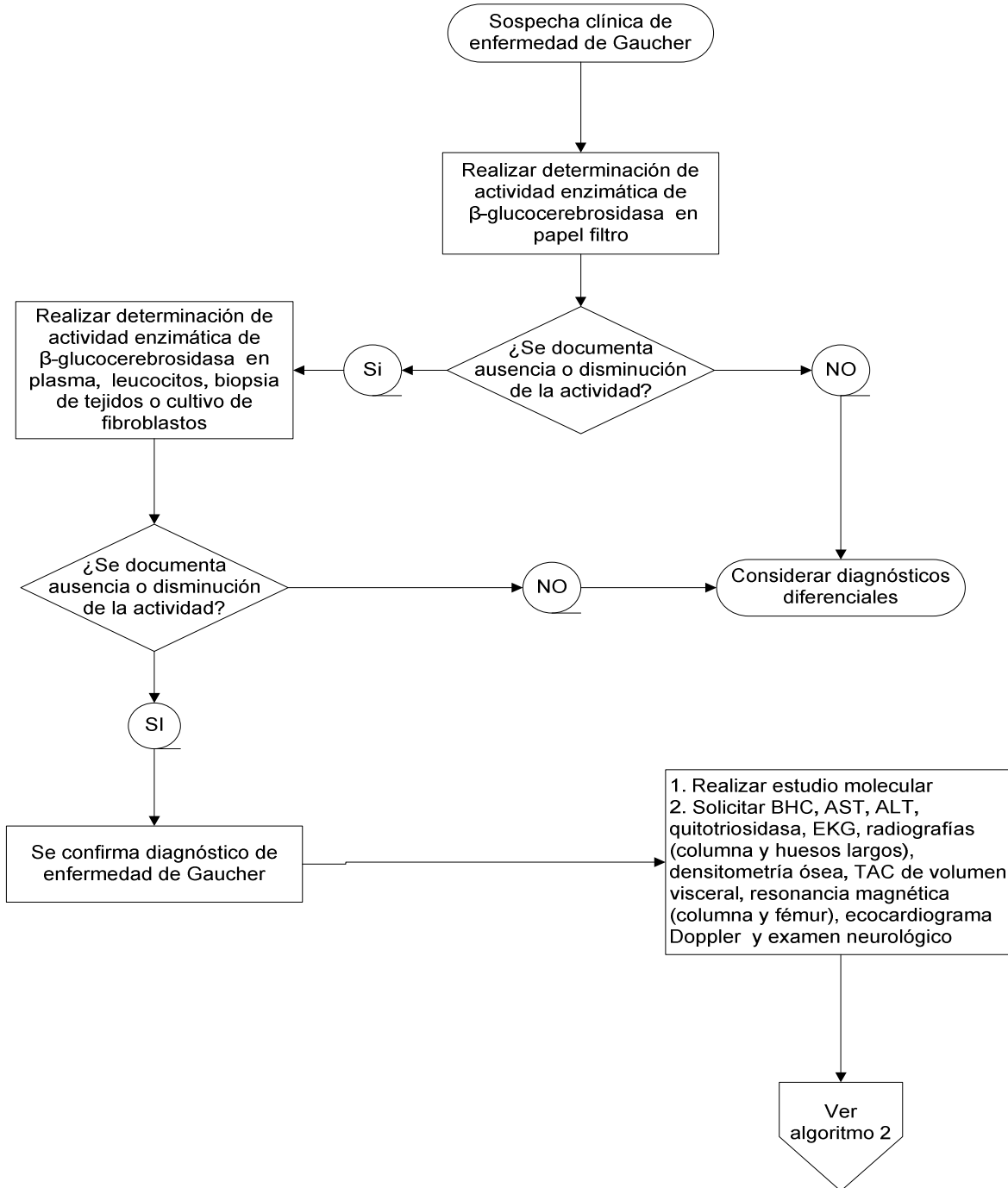
Se considera que el paciente tiene enfermedad severa o de alto riesgo, si presenta uno o más de los siguientes criterios:

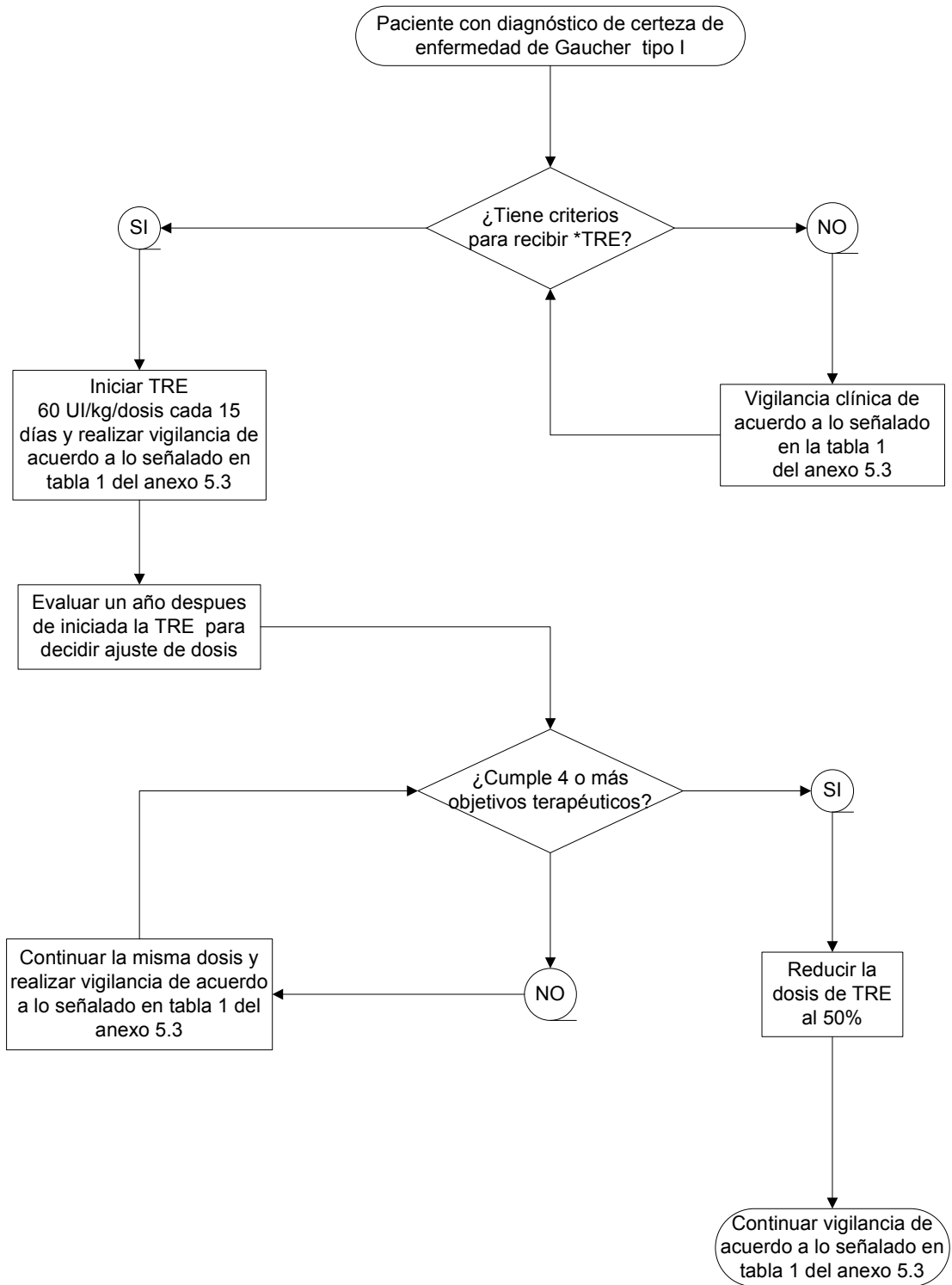
- Niños sintomáticos con genotipo asociado a rápida progresión de la enfermedad
- Niños antes del cierre de cartílagos de crecimiento y evidencia de falla para crecer o retardo de la pubertad
- Enfermedad ósea que comprenda crisis óseas, dolor óseo, fracturas patológicas, evidencia radiológica de osteonecrosis, infartos u osteopenia generalizada, el previo a remplazo articular.
- Esplenectomía
- Infarto hepático o cirrosis
- Dependencia de transfusiones, coagulopatía o plaquetas por debajo de 20 000 por mm³
- Afección pulmonar
- Volumen esplénico 6 veces mayor al tamaño normal, riesgo de ruptura esplénica, síntomas severos de distensión o dolor abdominal, hiperesplenismo o episodios de infarto esplénico

Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board. South African guidelines for the management of Gaucher disease. S Afr Med J 2012; 20; 102(8):697-702.

5.4 DIAGRAMAS DE FLUJO

1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I





*Terapia de remplazo enzimático

5.5 LISTADO DE RECURSOS

5.5.1 TABLA DE MEDICAMENTOS

MEDICAMENTOS MENCIONADOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I DEL CUADRO BÁSICO DE IMSS

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5545	Imiglucerasa	Niños y adultos iniciar con 60 UI/kg cada 2 semanas. Niños y adultos: si se cumplen los objetivos terapéuticos se valorará reducción de la dosis al 50%.	SOLUCION INYECTABLE Cada frasco ampula con polvo contiene: Imiglucerasa 200 U. Envase con frasco ampula y frasco ampula con 5 ml de diluyente.	A menos que se cumplan criterios de suspensión el tratamiento debe ser por tiempo indefinido.	Náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, mareos, cefalea, parestesia, taquicardia, cianosis, enrojecimiento facial, hipotensión, síntomas respiratorios, artralgia.	No se han realizado estudios de interacción.	Hipersensibilidad al fármaco.
5615	Velaglucerasa	Niños y adultos iniciar con 60 UI/kg cada 2 semanas. Niños y adultos: si se cumplen los objetivos terapéuticos se valorará reducción de la dosis al 50%.	SOLUCION INYECTABLE Cada frasco ampula con liofilizado contiene: Velaglucerasa alfa 400 U. Envase con frasco ampula con liofilizado.	A menos que se cumplan criterios de suspensión el tratamiento debe ser por tiempo indefinido.	Cefalea, mareos, dolor óseo y de espalda, artralgia, reacción relacionada con perfus., astenia/fatiga, pirexia/aumento de temperatura corporal, hipersensibilidad, taquicardia, hiper e hipotensión, rubor, dolor abdominal/dolor en zona superior del abdomen, náuseas, erupción, urticaria, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada	No se han realizado estudios formales de interacciones.	Contraindicaciones: Hipersensibilidad al fármaco.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Aerts JM, Hollak CE, van Breemen M, Maas M, Groener JE, Boot RG. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr Suppl* 2005; 94(447):43-6.
2. Aerts JM, van Breemen MJ, Bussink AP, Ghauharali K, Sprenger R, Boot RG, et al. Biomarkers for lysosomal storage disorders: identification and application as exemplified by chitotriosidase in Gaucher disease. *Acta Paediatr Suppl* 2008; 97(457):7-14.
3. Aerts JM, Yasothan U and Kirkpatrick P. Velaglucerase alfa. *Nat Rev* 2010; 9: 837-838.
4. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Enzyme-Replacement Therapies for Lysosomal Storage Diseases. [En línea]. 2013 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/364/1368/TB12_EnzymeReplacementTherapies_FinalReport_20130102.pdf
5. American Medical Association. Clinical UM Guidelines. Pharmacotherapy for Gaucher Disease. [En línea]. 2008 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: http://www.anthem.com/medicalguidelines/va/f3/s9/t0/pw_ad081048.pdf
6. Andersson H, Kaplan P, Kacena K and Yee J. Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children With Gaucher Disease Type 1. *Pediatrics* 2008;122;1182.
7. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med* 2004; 1(2): e21.
8. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr* 2010;160(23-24):600-4.
9. Boot RG, Verhoek M, de Fost M, Hollak CE, Maas M, Bleijlevens B, et al. Marked elevation of the chemokine CCL18/PARC in Gaucher disease: a novel surrogate marker for assessing therapeutic intervention. *Blood* 2004; 103:33-39.
10. Bracoud L, Ahmad H, Brill-Almon E, Chertkoff R. Improving the accuracy of MRI spleen and liver volume measurements: A phase III Gaucher disease clinical trial setting as a model. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2011; 46: 47-52.
11. Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 24.
12. de Fost M, Aerts J, Groener JE, Maas M, Akkerman EM, Wiersma MG, et al. Low frequency maintenance therapy with imiglucerase in adult type I Gaucher disease: a prospective randomized controlled trial. *Haematologica* 2007; 92:215-221.
13. Degan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National Guidelines for Adult Gaucher's Disease [guidelines on internet] 2005 April. Disponible en :<http://www.dh.gov.uk/en/publicationsandstatistics/publications/publicationpolicyandguidance>

14. Department of health and ageing Australian Government. Guidelines for the treatment of Gaucher Disease through the Life Saving Drugs Program. [En línea]. 2013 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-supply-othersupply>
15. Doneda D, Netto CB, Moulin C and Schwartz VD. Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review. *Nutrition & Metabolism* 2013; 10: 1-9.
16. Drelichman G, Linares A, Villalobos J, Cabello J, Kerstenetzky MKoha R y Martins A. Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica. Un informe del registro internacional y del grupo latinoamericano para la enfermedad de Gaucher. *Medicina* 2012; 72: 273-282.
17. Elstein D, Cohn GM, Wang N, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A. Early achievement and maintenance of the therapeutic goals using velaglucerase alfa in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 15:46(1):119-23.
18. Elstein D, Foldes AJ, Zahrieh D, Cohn GM, Djordjevic M, Brutaru C, Zimran A. Significant and continuous improvement in bone mineral density among type 1 Gaucher disease patients treated with velaglucerase alfa: 69-month experience, including dose reduction. *Blood Cells Mol Dis* 2011; 15:47(1):56-61.
19. Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG). Guía de Actuación en Pacientes con Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2011 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf>
20. Franco-Ornelas, Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. Consenso Mexicano de Enfermedad de Gaucher. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 48 (2): 167-186.
21. Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>
22. Goker-Alpan. Optimal therapy in Gaucher disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 315-323.
23. Goker-Alpan O. Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present and future. *Molecular Genetics and Metabolism* 2011; 104: 438-447.
24. González JE, Aguilar CM, Álvarez FJ, García LP. Enfermedad de Gaucher y su manejo clínico en el paciente pediátrico. *Rev Clin Med Fam* 2010; 3 (2): 114-120.
25. González DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, Zahrieh D, Crombez E, Bhirangi K, Barton NW, Zimran A. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol* 2013; 88(3):166-71.
26. Grabowski-Grisaru S, Belmatoug N, Vom Dahl S, Mengel E, Morris E, Zimran A. The management of pregnancy in Gaucher disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; Jan 24. [Epub ahead of print].

27. Grabowski-Grisaru. Gaucher disease and other storage disorders. [En línea]. 2012 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/13.full.pdf>
28. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chales G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75(2):116-24.
29. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 3968-3973.
30. Hollak CE. An evidence-based review of the potential benefits of taliglucerase alfa in the treatment of patients with Gaucher disease. *Core Evidence* 2012;7: 15–20.
31. Lysosomal Storage Disorder Medical Advisory Board. South African guidelines for the management of Gaucher disease. *S Afr Med J* 2012; 20; 102(8):697-702.
32. Maas M, Hangartner T, Mariani, McHugh K, Moore S, Grabowski A, et al. Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol* 2008; 37:185–188.
33. Ministerio de salud. Guía Clínica Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento. [En línea]. 2008 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL <http://www.minsal.cl/portal/url/item/72231afa337c5975e04001011f017a75.pdf>
34. Mistry P. Therapeutic goals in Gaucher disease. *La revue de mdecine interne* 2006; 27: S30-S33.
35. Morris JL. Velaglucerase alfa for the management of type 1 Gaucher disease. *Clin Ther* 2012;34(2):259-71.
36. National Health Service (NHS). Velaglucerasa alfa. [En línea]. 2012 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/velaglucerase_Vpriv.pdf.
37. Ontario Guidelines for Treatment of Gaucher Disease by enzyme replacement with imiglucerase or Velaglucerase, or substrate reduction therapy with Miglustat. [En línea]. 2011 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf>
38. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox T, Giral M, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 5):4-14.
39. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. [En línea]. 2011 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
40. Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, Barranger J, Rosenbloom BE, Packman S, et al. Improvement of bone disease by imiglucerase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008; 73: 430–440.
41. Turkia HB, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013; 88:179–184.

42. van Dussen L, Cox T, Hendriks EJ, Morris E, Akkerman EM, Maas M, et al. Effects of switching from a reduced imiglucerase to velaglucerase in type 1 Gaucher disease: clinical and biochemical outcomes. *Haematologica* 2012; 97(12):1850-1854. III descriptive retros
43. Vellodi A, Wraith JE, Collin-Histed T and Chakrapani A. Paediatric Gaucher disease in England: guidelines for assessment, monitoring and enzyme replacement therapy. [En línea]. 2012 [citado 2013 julio]; Disponible en: URL: http://www.specialisedservices.nhs.uk/library/23/Guidelines_for_paediatric_Gauchers_Disease.pdf
44. Weinreb N, Goldblatt J, Villalobos J, Charrow J, Cole A, Kerstenetzky M, vom Dahl S and Hollak C. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36:543–553.
45. Zimran A, Elstein D. Lipid storage diseases. In: Lichtman MA, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. *Williams Hematology*, 8th edition; New York: McGraw-Hill, 2010.p.1065-1071.
46. Zimran A, Altarescu G, Philips M, Attias D, Jmoudiak M, Deeb M et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010 ; 115: 4651-4656.
47. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011. Prepublished online June 13, 2011; doi:10.1182/blood-2011-04-308890
48. Zimran A. Velaglucerase alfa: a new option for Gaucher disease treatment. *Drugs of Today* 2011; 47(7): 515-529.
49. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Blanco-Favela F, Terreros-Muñoz E, Solorio-Meza S, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011; 118(22):5767-5773.

7. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Asimismo, se agradece a las autoridades del Instituto Mexicano del Seguro Social su valiosa colaboración en la validación interna de esta guía.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Dr. Hermilo de la Cruz Yañez	Director UMAE Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI"
Dr. Jaime A. Zaldivar Cervera	Director UMAE Hospital General CMN La Raza
Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia	Director UMAE HE CMN SXXI Secretaria
Srita. Luz María Manzanares Cruz	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Lic. María Luisa Betancourt Falcó	División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

8. COMITÉ ACADÉMICO

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dr. Ricardo Jara Espino	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador