

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento de la **ENFERMEDAD DE GAUCHER** Tipo I

Evidencias y Recomendaciones

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

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Av. Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

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, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

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.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I**. México: Secretaría de Salud, 2011.

Esta guía puede ser descargada de Internet en: www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html

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

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

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

Autores :

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	Hematólogo	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:

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

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES.....	3
1. CLASIFICACIÓN.....	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA	6
3. ASPECTOS GENERALES.....	7
3.1 ANTECEDENTES.....	7
3.2 JUSTIFICACIÓN.....	7
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA.....	8
3.4 DEFINICIÓN	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	10
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	11
4.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO.....	11
4.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA	13
4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO.....	17
4.1.4 TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO	24
4.1.4.1 CRITERIOS PARA INICIAR TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO	24
4.1.4.2 DOSIS INICIAL Y AJUSTE.....	27
4.1.4.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.....	32
4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.....	34
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA	35
4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS.....	35
4.2.1.1 REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN	35
5. ANEXOS.....	37
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	37
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	40
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	41
5.4 MEDICAMENTOS.....	44
5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO	45
6. BIBLIOGRAFÍA.....	47
7. AGRADECIMIENTOS.	50
8. COMITÉ ACADÉMICO.....	51
9. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR	52
10. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	53

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo maestro: 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, Inmunólogo, 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: imiglicerasa
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 validación y adecuación.	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: 32 Guías seleccionadas: 0 Revisión sistemáticas: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 2 Estudios de cohorte: 1 Estudios descriptivos: 2 Revisión clínicas: 18 Comité de expertos: 7 Reporte de casos: 1
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 SXXI, México D.F. Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
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

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA PUEDE CONTACTAR AL CENETEC A TRAVÉS DEL PORTAL: WWW.CENETEC.SALUD.GOB.MX

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

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

3.1 ANTECEDENTES

La Enfermedad de Gaucher es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común, es ocasionado por la deficiencia de la enzima glucocerebrosidasa ácida y fue descrita por Phillipe 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).

3.2 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.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

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. La mutación del gen que codifica a la β -glucocerebrosidasa ocasiona 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


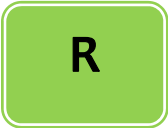

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales, comité de expertos y revisiones clínicas. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala de Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

El sistema para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describe en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:

	EVIDENCIA
	RECOMENDACIÓN
	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA
4.1.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p>	<p>En la enfermedad de Gaucher se acumulan cantidades perjudiciales de glicosilceramida (producto de la degradación de los glóbulos blancos) en los distintos macrófagos localizados en bazo, hígado, medula ósea, pulmones y en casos raros en el cerebro.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Beutler, 2004</i></p>
<p>E</p>	<p>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 style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Harmanci, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>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 ósea secundaria a infiltración de células de Gaucher o por infartos medulares. La leucopenia raramente es severa como para requerir intervención.</p> <p style="text-align: right;">III [E: Shekelle] <i>Pastores, 2011</i></p>
<p>E</p>	<p>Una de las manifestaciones viscerales de la enfermedad de Gaucher es el crecimiento esplénico (por ejemplo 1500-3000cc, comparado con el promedio adulto de 50-200cc) que ocasiona hiperesplenismo asociado con 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 style="text-align: right;">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]
Wenstrup, 2002

III
[E: Shekelle]
Deegan, 2005

E

La variedad en la 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]
Wenstrup, 2002

C
[E: Shekelle]
Deegan, 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.

III
[E: Shekelle]

Zimran, 2011

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.

D
[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

E

El diagnóstico de la enfermedad de Gaucher se debe sospechar con base a 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.

III
[E: Shekelle]

Bodamer, 2010

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.

III
[E: Shekelle]
Zimran, 2011
IV
[E: Shekelle]
Zimran, 2010
IV
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

E

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

E

Es muy importante señalar que en portadores heterocigotos 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]
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008
III
[E: Shekelle]
Chamoles, 2002

✓/R

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

C
[E: Shekelle]
Zimran, 2011

C
[E: Shekelle]
Chamoles, 2002

C
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

D
[E: Shekelle]
Zimran, 2010

D
[E: Shekelle]
American Medical Association, 2008

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010

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

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

La prueba genética molecular y la identificación de 2 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 de la determinación del análisis de mutación del gen de la enzima β -glucocerebrosidasa para utilizarlo como factor pronóstico. Las mutaciones N370S son exclusivas de enfermedad de Gaucher tipo I, y las mutaciones L444P/L444P de las tipo III, por lo que realizando el análisis de la mutación se podrá establecer con certeza en todos los casos de qué tipo de enfermedad de Gaucher se trata. El gen que codifica la enzima se encuentra en el brazo largo del cromosoma 1q21, existen más de 300 mutaciones.

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

E

Como la cantidad de la enzima β -glucocerebrosidasa residual se mide in vitro de extractos de células nucleadas, no se tiene una correlación con el tipo o con la severidad de la enfermedad. Debido a que la correlación genotipo fenotipo en la enfermedad de Gaucher es imperfecta, la superposición significativa en las manifestaciones clínicas encontradas entre individuos con los diferentes genotipos impide el consejo específico sobre el pronóstico de casos individuales. La discordancia en el fenotipo ha sido reportada aún en gemelos monocigóticos.

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

R

Se recomienda realizar análisis de la mutación del gen de la β -glucocerebrosidasa a todos los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher tipo I.

E

El estudio molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y el análisis de restricción enzimática permiten establecer el estado de portador de la enfermedad (única manera válida de realizarlo).

IV
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010
IV
[E: Shekelle]
Ministerio de Salud, 2008

R

Se recomienda que a los hermanos de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I se les realice análisis de la mutación del gen de la β -glucocerebrosidasa para establecer el estado de portador de la enfermedad.

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

4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>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.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Pastores, 2004</i></p>
<p>E</p>	<p>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.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Franco-Órnelas, 2010</i> III [E: Shekelle] <i>Boot, 2004</i> IV [E: Shekelle] <i>Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008</i></p>
<p>E</p>	<p>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.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Pastores, 2004</i></p>

E

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 1 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

E

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 anomalías 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 anomalías 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 han mostrado que cada una de estas modalidades proporcionan 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 de Erlenmeyer flask 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]
Wenstrup, 2002

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]
Fundación 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, 2002

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 monitorización 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. La monitorización 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 ausencia de niveles de quitotriosidasa.

III
[E: Shekelle]
Franco-Ornelas, 2010

IV
[E: Shekelle]
Fundación 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 séricos 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]
Wenstrup, 2002

C
[E: Shekelle]
Guggenbuhl, 2008

C
[E: Shekelle]
Maas, 2002

C
[E: Shekelle]
Maas, 2008

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2005

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2008

R

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).

✓/R

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).

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]
Wenstrup, 2002

C
[E: Shekelle]
Guggenbuhl, 2008

C
[E: Shekelle]
Maas, 2002

C
[E: Shekelle]
Maas, 2008

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2005

C
[E: Shekelle]
Aerts, 2008

Punto de buena práctica

E

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).

IV
[E: Shekelle]
Pastores, 2004
III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

E

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

III
[E: Shekelle]
Zimran, 2011

R

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

E

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

R

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

E

La meta de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) es revertir la organomegalia, prevenir complicaciones e incrementar la calidad de vida. A pesar, de que los resultados clínicos con imiglucerasa parecen excelentes solo existen un ensayo clínico controlado y aleatorizado cuyo objetivo fue demostrar el mejoramiento en la densidad ósea de la columna vertebral. En este estudio combinaron alglucerasa e imiglucerasa y fueron comparados con vitamina D y calcitriol. Los autores concluyeron que la TRE sola o en combinación con calcitriol no repara las lesiones óseas en pacientes adultos esplectomizados y comprobaron que mejora significativamente la hemoglobina, plaquetas y tamaño del bazo.

Ib
[E: Shekelle]
Schiffmann, 2002

E

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.

Ib
[E: Shekelle]
Connock, 2006

E

No existen datos de la efectividad de TRE sobre la mortalidad en enfermedad de Gaucher aunque es razonable asumir que debe existir una disminución.

Ib
[E: Shekelle]
Connock, 2006

E

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 los genotipos N370S/N370S se asocian con enfermedad más leve lo cual es similar al reporte de Sibille y colaboradores que muestran que los genotipos N370S/N370S están asociados con una presentación moderada de la enfermedad, sugiriendo que la diferenciación entre genotipos en términos de severidad de la enfermedad no es convincente.

Ib
[E: Shekelle]
Connock, 2006

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: reducción de la organomegalia, mejoría de los índices hematológicos y bioquímicos, disminución del dolor óseo e inducción de un crecimiento compensatorio en los niños.

III
[E: Shekelle]
Elstein, 2001

E

La TRE en general mejora la estructura ósea sin embargo, no puede revertir las lesiones pre-existentes al tratamiento. Las mejoras a nivel de viceromegalias se observan entre los 24 y 42 meses sin llegar a la normalidad, mientras que las hematológicas mejoran entre los 12 y 24 meses. Además, los niños que inician TRE tienen menos complicaciones esqueléticas.

III
[E: Shekelle]
Elstein, 2001

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

La American Medical Association, la Fundación Española de Enfermedades Lisosomales y Degan y colaboradores en el Reino Unido, proponen criterios específicos para iniciar TRE en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo I (anexo 5.3, cuadro II).

IV

[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

IV

[E: Shekelle]

Degan, 2005

IV

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

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 \geq a 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 asintomáticos que tengan el antecedente de hermanos con enfermedad grave o progresiva
- i) Niños con retardo en crecimiento ponderal en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas

R

D

[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

D

[E: Shekelle]

Degan, 2005

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

- j) Diagnóstico molecular de genotipos homocigotos para N370S y 1226G. Este criterio no incluye pacientes asintomáticos.

E

Actualmente 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

E

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.

III

[E: Shekelle]

Goker-Alpan, 2010

E

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 inició con 30 UI/kg dichos parámetros fueron similarmente bien controlados.

III

[E: Shekelle]

*Goker-Alpan, 2010***E**

En otro 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 media o moderada participación esquelética.

III

[E: Shekelle]

*Goker-Alpan, 2010***E**

Par 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 antecedentes genéticos 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, 2006

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.

I Ib**[E: Shekelle]***Sims, 2008***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 mayoría de los 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

IV

[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2009

E

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

R

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.

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, 2009

R

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

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, 2009

A

[E: Shekelle]

de Fost, 2006

R

Se debe revisar al paciente con enfermedad de Gaucher tipo I anualmente para valorar los objetivos terapéuticos:

- Niños: si se cumplen los objetivos terapéuticos se debe mantener la dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas hasta que finalice el crecimiento ponderal (cierre de núcleos de crecimiento)
- Adultos: si se cumplen los objetivos terapéuticos se determinará si es posible reducir la dosis de TRE al 50%
- Niños y adultos: si no se cumplen los objetivos terapéuticos se debe continuar con la misma dosis y revalorar el caso por el servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención

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, 2009

A
[E: Shekelle]

de Fost, 2006

4.1.4.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

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.

IV
[E: Shekelle]

Pastores, 2004

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.

III

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010

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 a:
 - 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) Hepatomegalia: reducción en el tamaño del hígado en un 20% - 30% antes de 2 años de tratamiento y entre el 30% y 50% antes de 5 años
- d) Esplenomegalia: 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 los primeros 3 meses
 - Mejoría de la mineralización ósea valorado a través de resonancia magnética de columna y fémures después de un año de TRE

R

C

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010

D

[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

D

[E: Shekelle]

Pastores, 2004

4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p data-bbox="228 667 394 793">E</p> <p data-bbox="423 552 1101 615">El gobierno Australiano señala como no elegibles para ofrecer TRE los siguientes casos:</p> <ul data-bbox="472 625 1101 877" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="472 625 800 657">• Pacientes asintomáticos <li data-bbox="472 667 919 699">• Pacientes con diagnostico confuso <li data-bbox="472 709 1101 804">• Pacientes con enfermedades relacionadas a la enfermedad de Gaucher u otras condiciones médicas que pueden comprometer la TRE <li data-bbox="472 814 1101 877">• Pacientes en tratamiento de otras enfermedades severas 	<p data-bbox="1289 625 1317 657">IV</p> <p data-bbox="1224 667 1382 699">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 709 1438 804"><i>Department of health and ageing Australian Government, 2009</i></p>
<p data-bbox="228 1066 394 1192">E</p> <p data-bbox="423 930 1101 993">La TRE se puede suspender bajo las siguientes circunstancias:</p> <ul data-bbox="472 1003 1101 1297" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="472 1003 971 1035">• Efectos adversos intolerables de la TRE <li data-bbox="472 1045 1101 1182">• 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="472 1192 943 1224">• A solicitud del paciente o de su tutor <li data-bbox="472 1234 1101 1297">• Suspender el tratamiento durante el embarazo y valorar la aplicación después del tercer trimestre 	<p data-bbox="1289 1066 1317 1098">IV</p> <p data-bbox="1224 1108 1382 1140">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1150 1284 1161"><i>Degan, 2005</i></p>
<p data-bbox="228 1423 394 1549">E</p> <p data-bbox="423 1381 1101 1549">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="1289 1381 1317 1413">III</p> <p data-bbox="1224 1423 1382 1455">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1465 1317 1476"><i>González, 2010</i></p>
<p data-bbox="228 1675 394 1801">E</p> <p data-bbox="423 1654 1101 1801">La suspensión del tratamiento se ha asociado con la recaída de la enfermedad particularmente en los parámetros musculo esqueléticos y con la perdida de una ventana de oportunidad para prevenir los daños irreversibles.</p>	<p data-bbox="1289 1675 1317 1707">III</p> <p data-bbox="1224 1717 1382 1749">[E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1759 1284 1770"><i>Mistry, 2006</i></p>

E

La TRE administrada antes y durante el embarazo ha demostrado beneficios en la reducción del riesgo de aborto espontáneo y complicaciones relacionadas con enfermedad de Gaucher, especialmente hemorragias durante el parto y post parto. El tratamiento debe considerarse durante todo el embarazo para las mujeres que ya reciben tratamiento.

III
[E: Shekelle]
Granovsky-Grisaru, 2011

E

Una disminución de la respuesta a la TRE hace sospechar la presencia de anticuerpos neutralizantes, sin embargo, in vitro no interfiere con la efectividad terapéutica y en estos casos la quitotriosidasa no es un marcador sensible para evaluar la severidad o progresión de la enfermedad.

IV
[E: Shekelle]
Zhao, 2003

R

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, 2009

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

✓/R

Se debe referir al servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención a todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher tipo I. En tercer nivel se realizarán los estudios para establecer el diagnóstico de certeza de la enfermedad, se decidirá si requiere o no TRE y se especificará la dosis enzimática en caso de que la amerite.

Punto de buena práctica



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).

Punto de buena práctica



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.

Punto de buena práctica



Para evaluar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos el paciente con TRE deberá referirse anualmente al servicio de hematología (adultos) o hematología pediátrica (niños) del tercer nivel de atención,. Deberá enviarse con todos los estudios señalados en el seguimiento (anexo 5.3, tabla 1)

Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 10 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo I en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales, comité de expertos y revisiones clínicas, se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Gaucher Disease. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): diagnosis, drug therapy, radiography, therapy ultrasonography, se dirigió a la población de niños y adultos. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 64 resultados, de los cuales no se obtuvieron guías de práctica clínica.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

```
("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 ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Review[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND (("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms]) OR "adult"[MeSH Terms]) AND "2001/07/21"[PDat] : "2011/07/18"[PDat])
```

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. 2000[PDAT]: 2010[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. Meta-Analysis[ptyp]
20. Practice Guideline[ptyp]
21. Randomized Controlled Trial[ptyp]
22. Review[ptyp]
23. # 18 OR # 19 OR # 20 OR # 21 OR # 22
24. # 17 AND # 23
25. Infant[MeSH Terms]
26. Child [MeSH Terms]
27. Adolescent[MeSH Terms])
28. Adult [MeSH Terms])
29. # 25 OR # 26 OR # 27 OR #28
30. # 24 AND # 29
31. # 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) AND (# 25 OR # 26 OR # 27 OR #28)

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al no haberse encontrado ningún documento, se procedió a buscarlas en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 17 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 1 de estos sitios se obtuvo 1 documento pero no fue de utilidad para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	1	0
2	Trip Database	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Moh Guidelines	0	0
5	AHQ	0	0
6	SIGN	0	0
7	NZ GG	0	0
8	NHS	0	0
9	Fisterra	0	0
10	Medscape. Primary Care Practice Guidelines	0	0
11	ICSI	0	0
12	Royal College of Physicians	0	0
13	Alberta Medical Association Guidelines	0	0
14	Excelencia clínica	0	0
15	American College of Physicians. ACP. Clinical Practice Guidelines	0	0
16	Gobierno de Chile. Ministerio de Salud	0	0
17	GIN. Guidelines International Network	0	0
Totales		1	0

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 3 RS, ninguna de las cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

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	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. 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 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

<ul style="list-style-type: none"> • 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	Cada 12-24 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. Source Gene Reviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jul 27 [updated 2011 Feb 01].

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

AUTOR	CRITERIOS
American Medical Association	<p>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:</p> <p>1) Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher (ver definiciones operativas)</p> <p>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 mm³ o documentación de episodios de sangrado anormal</p>
American Medical Association	<p>En los adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I se considera necesario iniciar TRE cuando se cumplen los criterios 1 y 2:</p> <p>1) Diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher (ver definiciones operativas)</p> <p>2) Alguna ? de las siguientes manifestaciones clínicas:</p> <p>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</p> <p style="text-align: center;">O</p> <p>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 mm³</p>
Degan	<p>En los niños y adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I se considera necesario iniciar TRE cuando se cumplen los siguientes criterios:</p> <p>a) Hemoglobina: determinación constante de valores de hemoglobina menores de 11g/dL, b) Trombocitopenia: determinación constante de plaquetas menores de 100x10⁹/l, c) Visceromegalias: esplenomegalia moderada (10 a 40 veces de incremento en el tamaño) o severa (más 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 sí 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 como homocigotos para N370S y 1226G, aún sin síntomas severos para prevenir las lesiones irreversibles</p>
Fundación Española de Enfermedades Lisosomales	<p>En niños y adultos se sugiere:</p> <p>Iniciar tratamiento: a) pacientes sintomáticos y b) pacientes asintomáticos con afección grave</p> <p>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.</p> <p>Considerar la posibilidad de tratamiento en enfermos de cualquier edad con signos de progresión aún sin deterioro</p>

American Medical Association. Clinical UM 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>

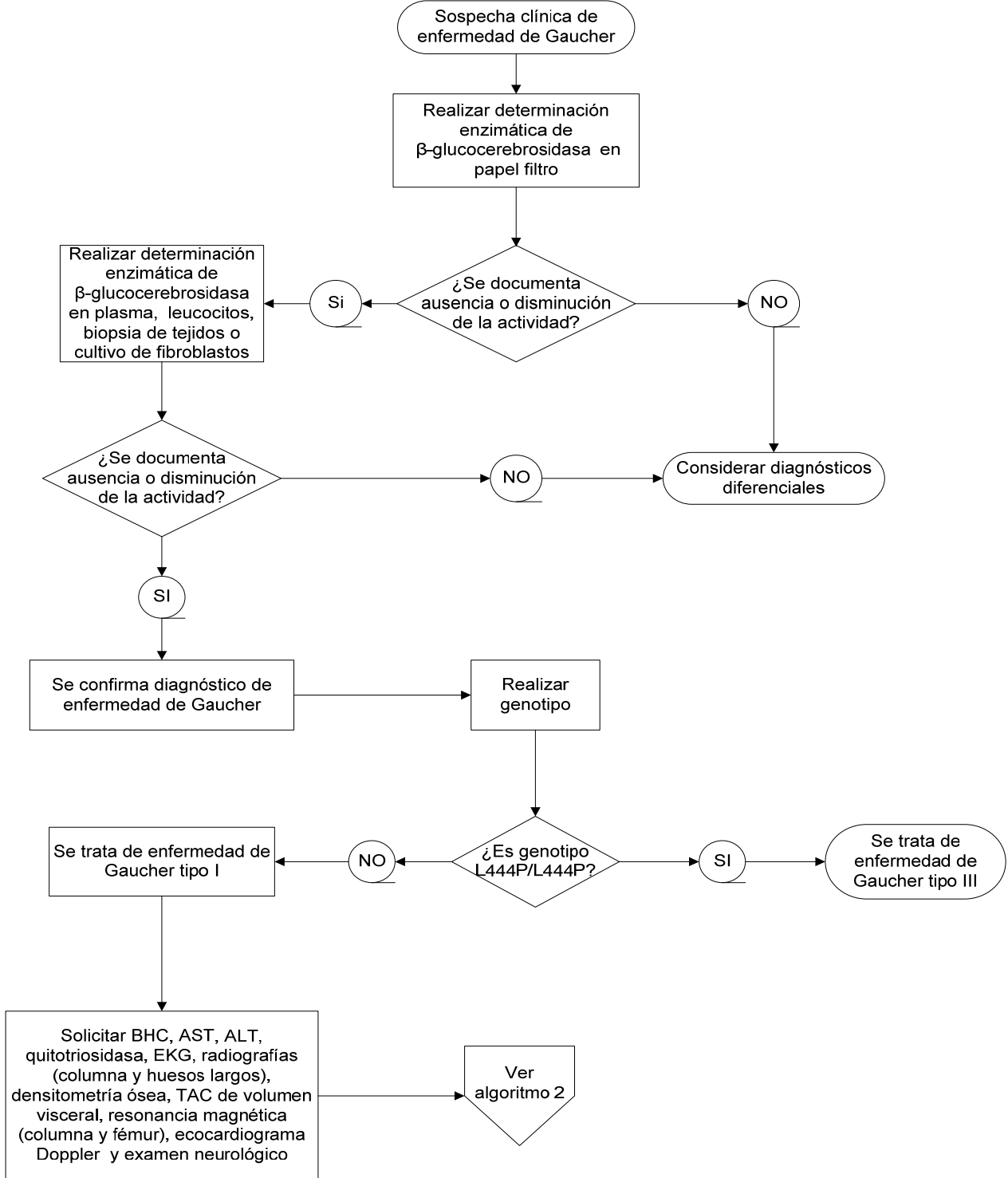
5.4 MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I

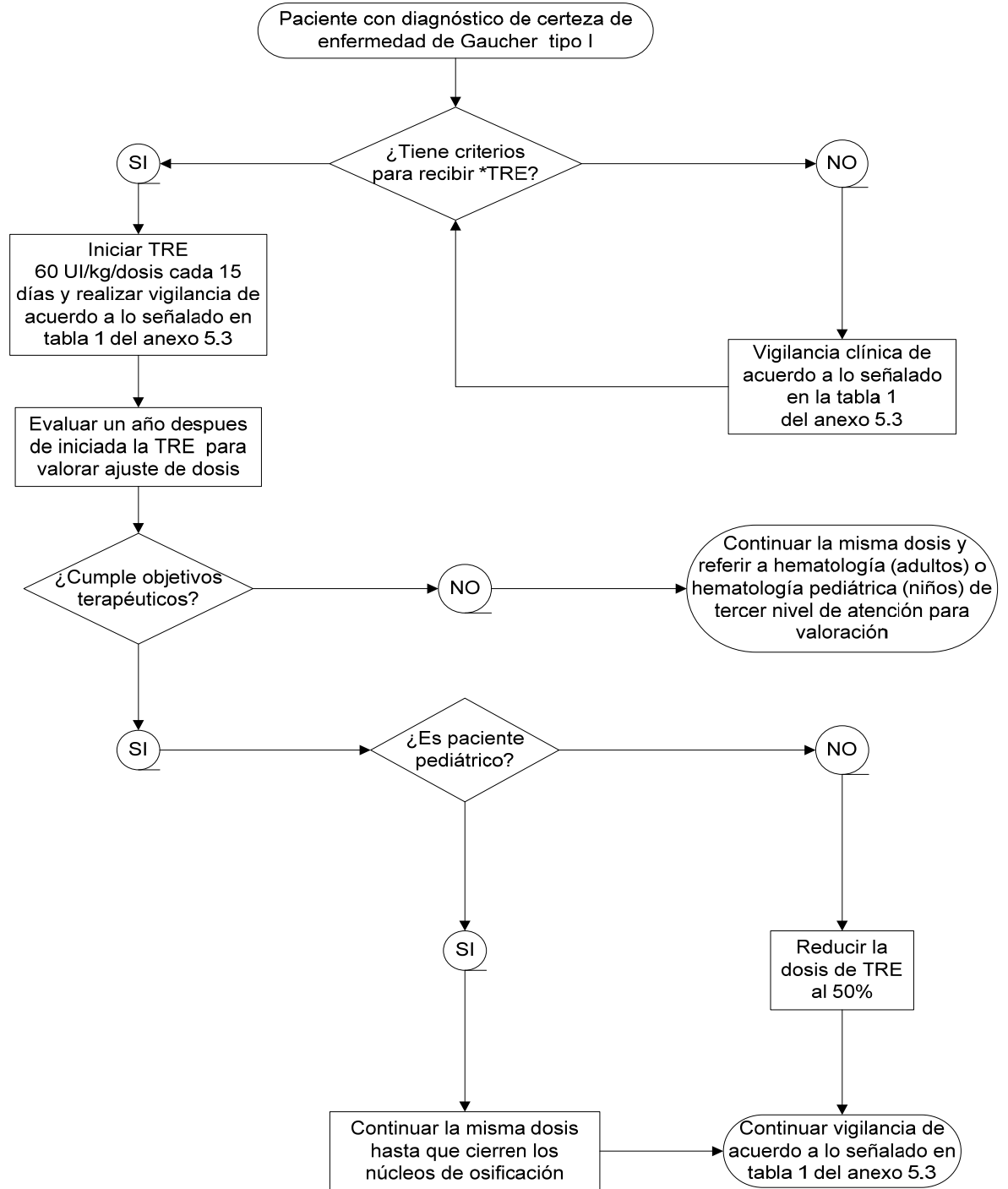
Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5545	Imiglucerasa	Niños y adultos iniciar con 60 UI/kg cada 2 semanas. Niños: si se cumplen los objetivos terapéuticos mantener la dosis de 60 UI/K cada 2 semanas hasta que finalice el crecimiento ponderal (cierre de núcleos de crecimiento) Adultos: si se cumplen los objetivos terapéuticos se determinará si es posible reducir 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.

5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO

1. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I



2. TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I



*Terapia de reemplazo enzimático

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. American Medical Association. Clinical UM 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
4. Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Med* 2004; 1(2): e21.
5. Bodamer OA, Hung C. Laboratory and genetic evaluation of Gaucher disease. *Wien Med Wochenschr.* 2010 Dec;160(23-24):600-4. Epub 2010 Aug 16.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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/>
11. Department of health and ageing Australian Government. Guidelines for the treatment of Gaucher Disease through the Life Saving Drugs Program. [En línea]. 2009[citado 2011

- marzo 8]; Disponible en: URL: <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-supply-othersupply>
12. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358: 324-27.
 13. 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.
 14. 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>
 15. 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.
 16. Goker-Alpan. Optimal therapy in Gaucher disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 315-323.
 17. Granovsky-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].
 18. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chales G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75(2):116-24.
 19. Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases--enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta*. 2002;317(1-2):191-7.
 20. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 3968-3973.
 21. Maas M, Poll W, Terk M. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British Journal of Radiology* 2002; 75: A13-A24.
 22. 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.
 23. Ministerio de salud. Guía Clínica Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Santiago: Minsal, 2008.
 24. Mistry P. Therapeutic goals in Gaucher disease. *La revue de mddecine interne* 2006; 27: S30-S33.

25. Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox T, Giralt M, et al. Therapeutic Goals in the Treatment of Gaucher Disease. *Semin Hematol* 2004; 41(suppl 5):4-14.
26. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. *Source Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jul 27 [updated 2011 Feb 01].
27. Schiffmann R, Mankin H, Dambrosia JM, Xavier RJ, Kreps C, Hill SC, et al. Decreased bone density in splenectomized Gaucher patients receiving enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28: 288-296.
28. 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.
29. Wenstrup RJ, Roca-Espiau M, Weinreb NJ, Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British Journal of Radiology* 2002; 75 (Suppl. 1): A2-A12.
30. Zhao H, Bailey LA, Grabowski GA. Enzyme therapy of gaucher disease: clinical and biochemical changes during production of and tolerization for neutralizing antibodies. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 30(1):90-6.
31. 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.
32. Zimran A. How I treat Gaucher disease. *Blood* 2011. Prepublished online June 13, 2011; doi:10.1182/blood-2011-04-308890

7. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de 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 expertos.

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 García	Director UMAE HE CMN SXXI
Srita. Martha Alicia Carmona Caudillo	Secretaria División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería 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. José de Jesús González Izquierdo	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 del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica Clínicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Je fe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
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
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador

9. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos

Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh

Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Jesús Villalobos López

Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morín

Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Juan José Suárez Coppel

Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza

Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván

Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas

Secretario del Consejo de Salubridad General

Directorio institucional.

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno

Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos

Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. José de Jesús González Izquierdo

Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez

Coordinadora de Áreas Médicas

Dr. Arturo Viniegra Osorio

División de Excelencia Clínica

10. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidenta
M en A María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	Secretario Técnico
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Romeo Rodríguez Suárez Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Pedro Rizo Ríos Director General Adjunto de Priorización del Consejo de Salubridad General	Titular
General de Brigada M. C. Ángel Sergio Olivares Morales Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Vicealmirante Servicio de Sanidad Naval, M. C. Rafael Ángel Delgado Nieto Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Gabriel Ricardo Manuell Lee Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Guadalupe Fernández Vega Albalull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Rafael A. L. Santana Mondragón Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
Dr. James Gómez Montes Director General de los Servicios de Salud y Director General del Instituto de Salud en el Estado de Chiapas	Titular 2011-2012
Dr. José Armando Ahued Ortega Secretario de Salud del Gobierno del Distrito Federal	Titular 2011-2012
Dr. José Jesús Bernardo Campillo García Secretario de Salud Pública y Presidente Ejecutivo de los Servicios de Salud en el Estado de Sonora	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina	Asesor Permanente
Dr. Francisco Bañuelos Téllez Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Sigfrido Rangel Fraustro Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Asesor Permanente