

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de **GAUCHER NEURONOPÁTICA**

Evidencias y Recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-542-12**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

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 Neuronopática**. México: Secretaría de Salud, 2012.

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 Neuronopática

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Jefe de Área Innovación de Procesos Clínicos / 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"	Sistema Nacional de Investigadores, Nivel II Sociedad Mexicana de Inmunología Academia Americana de Pediatría.
Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas	Hematología Pediátrica	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico Adscrito al servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza	Asociación de Pediatras que trabajan para el IMSS. Colegio Mexicano de Pediatría
Dr. Eduardo Terreros Muñoz	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Medico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN SXXI	Consejo Mexicano de Hematología. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología en México

Validación interna:

Dra. Elsa Ávila Arreguín	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Medico Adscrito al Servicio de Hematología de la UMAE HE CMN La Raza
Dra. Lourdes Cecilia Correa González	Hematología	Instituto Mexicano del Seguro Social	Medico Adscrito al Servicio de Hematología, HGZ MF 1, San Luis Potosí

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.....	8
3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	8
3.4 DEFINICIÓN	9
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	10
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA	11
4.1.1 DÍAGNOSTICO CLÍNICO	11
4.1.2 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA	13
4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO.....	18
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.....	28
4.1.4.3 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS	35
4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO	38
4.2 CRITERIOS DE REFERENCIA	40
4.2.1 CRITERIOS TÉCNICO-MÉDICOS.....	40
4.2.1.1 REFERENCIA A SEGUNDO Y TERCER NIVEL DE ATENCIÓN	40
5. ANEXOS.....	41
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	41
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	44
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	45
5.4 MEDICAMENTOS.....	49
5.5 DIAGRAMAS DE FLUJO	50
6. BIBLIOGRAFÍA.....	52
7. AGRADECIMIENTOS.	55
8. COMITÉ ACADÉMICO.	56
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR.....	57
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	58

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-542-12	
Profesionales de la salud.	Hematólogo, Hematólogo Pediatra, Inmunólogo, Pediatra
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, Neurólogo Pediatra, Neurólogo
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social CUMAE División de Excelencia Clínica UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI, México D.F. Unidad de Investigación Médica en Inmunología de UMAE 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. Unidad de Investigación Médica en Inmunología de UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, México D.F. UMAE Hospital General CMN La Raza, México D.
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, tomografía computarizada o resonancia magnética de cráneo, electroencefalograma, pruebas vestibulares, potenciales evocados. Terapia de reemplazo enzimático: imiglucerasa
Impacto esperado en salud.	Disminución de las complicaciones Mejora en la atención Actualización médica Optimización de recursos en el tratamiento
Metodología*	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: 41 Guías seleccionadas: 0 Meta análisis: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 1 Estudios descriptivos: 3 Revisión clínica: 22 Comité de expertos: 13 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: Instituto Mexicano del Seguro Social, HGZMF 1 San Luis Potosí, UMAE HE CMN La Raza 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-542-12 Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

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

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La Enfermedad de Gaucher es el trastorno metabólico de depósito lisosomal más común. Se trata de un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo que resulta de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa ácida. 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 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). La forma no neuronopática de la enfermedad de Gaucher (tipo I) es la que se presenta con mayor frecuencia, aproximadamente en el 95% de los casos (Martins 2009), la tipo II en el 1% y la tipo III en el 4% (Wang, 2011). La incidencia estimada de las formas neuronopáticas (tipos II y III) es de menos de 1/100 000 nacidos vivos, con variaciones étnicas y geográficas (Vellodi 2009).

El diagnóstico y la clasificación de la enfermedad de Gaucher son importantes para el pronóstico y tratamiento del paciente (Franco-Ornelas, 2010); aunque esta categorización de la enfermedad facilita el abordaje clínico en cierta medida, es importante también comprender que éste padecimiento, al igual que otros trastornos por depósito lisosomal, consiste en un espectro continuo de variantes de la enfermedad, con pacientes tipo I "asintomáticos" o poco afectados en un extremo, y pacientes tipo II gravemente enfermos o formas letales in útero, en el otro extremo de la escala clínica de la enfermedad. (Wang 2011)

La enfermedad de Gaucher tipo II conocida como forma neuronopática aguda infantil se caracteriza por un inicio precoz (neonatal, o en los primeros meses de la vida), una evolución rápidamente progresiva y una secuencia de acontecimientos característica. Alrededor de los 3 meses de edad se inicia el desarrollo de una llamativa hepatoesplenomegalia y de un modo simultáneo aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, espasticidad con signos piramidales bilaterales y afectación bulbar con trastornos de la deglución fundamentalmente. Además, y como consecuencia de la masiva presencia de células de Gaucher en alveolos y capilares pulmonares, se produce una fibrosis e hipertensión pulmonar que se manifiesta en casi todos los casos en edades muy precoces de la vida. El deterioro neurológico es muy rápido y la grave afectación del estado general hace que la supervivencia media de los niños afectados sea de dos años aproximadamente. Algunos casos de enfermedad tipo II debutan durante la época fetal o neonatal con un grave cuadro de "hydrops fetalis", o con manifestaciones dermatológicas tipo "ictiosis congénita" o "recién nacido tipo colodión". El examen bioquímico y ultraestructural de la piel pone en evidencia un desequilibrio lipóideo y una alteración de la capa córnea características de esta patología (Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008).

La enfermedad de Gaucher tipo III conocida como forma neuronopática crónica, incluye un grupo muy heterogéneo de pacientes, algunos presentan afección sistémica moderada asociada con oftalmoplejía como único síntoma neurológico. En las formas más severas de esta enfermedad se ha visto una gran

variabilidad de los síntomas neurológicos: oftalmoplejía supranuclear horizontal, epilepsia mioclónica progresiva, ataxia cerebelar, espasticidad y demencia (Haute Autorité de Santé, 2007).

3.2 JUSTIFICACIÓN

Existe controversia en cuanto a los criterios clínicos que debe presentar el paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática para recibir terapia de reemplazo enzimático, así mismo, hay inconsistencia en la dosis de la enzima que se proporciona en los casos que requieren de su administración. Debido a lo anterior, la Dirección de Prestaciones Médicas a través de la División de Excelencia Clínica, junto con un grupo de expertos se dio a la tarea de elaborar esta Guía con la intención de ayudar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones, con base a la mejor evidencia científica actual disponible.

3.3 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Neuronopática**, 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 Neuronopática.
2. Establecer los estudios de laboratorio que se requieren para realizar el diagnóstico de certeza de la enfermedad de Gaucher.
3. Especificar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para la evaluación inicial de un paciente con Enfermedad de Gaucher neuronopática.
4. Precisar los criterios para iniciar terapia reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática.
5. Especificar la dosis recomendada de terapia de reemplazo enzimático en el paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática.
6. Establecer los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para el seguimiento de un paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática.
7. Especificar los objetivos terapéuticos de la terapia de reemplazo enzimático en el paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática.

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

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).

La enfermedad de Gaucher neuronopática, puede definirse como la presencia de afección neurológica en un paciente con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher, en donde no existe otra causa para los síntomas y signos neurológicos más que la propia enfermedad de Gaucher, esta entidad se clasifica en tipo II (aguda) y tipo III (crónica) (Vellodi, 2009).

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 estudios observacionales, revisiones clínicas, comité de expertos y consensos. 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.

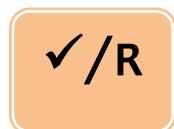
Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.1.1 DÍAGNOSTICO 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>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>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>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 1500cc - 3000cc, comparado con el promedio adulto de 50cc - 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>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

E

Los tipos II y III de la enfermedad de Gaucher se caracterizan por la presencia de alteración neurológica primaria, se distinguen por la edad de inicio y rapidez de la progresión de la enfermedad, sin embargo, estas distinciones no son absolutas. La enfermedad que inicia antes de los 2 años de edad, limitada al desarrollo psicomotor y que tiene un curso rápidamente progresivo con la muerte hacia los 2 o 3 años de edad es clasificada como enfermedad de Gaucher tipo II. Los individuos con enfermedad de Gaucher tipo III pueden tener un inicio antes de los 2 años de edad pero frecuentemente tienen un curso progresivo más lento y pueden vivir hasta la tercera o cuarta década de la vida.

III
[E: Shekelle]
Pastores, 2011

R

Se recomienda que en los pacientes con alteraciones hematológicas, viscerales, óseas y neurológicas se considere la posibilidad de enfermedad de Gaucher neuronopática (ver anexo 5.3, cuadro I y II).

C
[E: Shekelle]
Beutler, 2004

C
[E: Shekelle]
Harmanci, 2008

III
[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

Es importante realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad de Gaucher, para prevenir las complicaciones irreversibles o 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 neuronopática 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 neuronopática se debe determinar la actividad de la enzima β -glucocerebrosidasa en plasma, leucocitos, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos. El diagnóstico se confirma cuando, en un paciente con manifestaciones clínicas neurológicas asociadas a la enfermedad de Gaucher, se documenta la ausencia o disminución de la actividad enzimática por debajo del 15%.

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]

Gonzalez, 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

E

Las mutaciones asociadas a la Enfermedad de Gaucher neuronopática son: L444P/L444P, D409H/D409H ó L444P/D409H.

IV

[E: Shekelle]

Elstein, 2009

IV

[E: Shekelle]

Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007

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 neuronopática.

C
[E: Shekelle]

Bodamer, 2010

C
[E: Shekelle]

Pastores, 2011

C
[E: Shekelle]

Degan P, 2005

C
[E: Shekelle]

Gonzalez, 2010

D
[E: Shekelle]

Elstein, 2009

D
[E: Shekelle]

Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007

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 neuronopática, 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

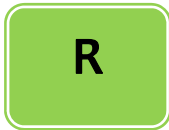
D
[E: Shekelle]

Ministerio de Salud, 2008

4.1.3 EVALUACIÓN INICIAL Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>El examen neurológico (anormalidades extrapiramidales, neuropatía periférica y disfunción cognoscitiva) y de movimientos oculares, tanto inicial como en su seguimiento, son importantes para detectar evidencia de enfermedad de Gaucher neuronopática.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Pastores, 2004</i></p>
<p>E</p>	<p>La enfermedad de Gaucher tipo II, es sin duda la forma más severa. La visceromegalia y los problemas de tipo neurológico se manifiestan desde el nacimiento con afección bulbar progresiva (estridor, estrabismo, dificultad para deglutir) y afección piramidal (opistotonos, retroflexión del cuello, espasticidad, trismus). Las convulsiones son frecuentes y el paciente puede cursar con desnutrición y cuadriplejía espástica.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Franco-Órnelas, 2010</i></p>
<p>E</p>	<p>En la enfermedad de Gaucher tipo III la visceromegalia y las manifestaciones neurológicas inician en las primeras dos décadas de la vida, con síntomas neurológicos como retardo mental progresivo, oftalmoplejía, convulsiones y espasticidad. La esplenomegalia es severa. Los síntomas esqueléticos pueden comprender fracturas patológicas y compresión vertebral.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>Franco-Órnelas, 2010</i></p>
<p>R</p>	<p>En todos los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática se recomienda realizar la siguiente evaluación neurológica basal:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Examen clínico <ol style="list-style-type: none"> a) Examen neurológico b) Examen de movimientos oculares c) Oftalmoscopia d) Evaluación de la audición 2. Estudio de imagen cerebral : tomografía computarizada o resonancia magnética de cráneo 3. Neurofisiología: electroencefalograma, pruebas vestibulares y potenciales evocados 4. Evaluación neuropsicométrica que incluya pruebas de coeficiente intelectual, atención, memoria y apraxias 	<p>C [E: Shekelle] <i>Vellodi, 2009</i></p> <p>D [E: Shekelle] <i>The Belgian Working Group on Gaucher disease, 2004</i></p> <p>D [E: Shekelle] <i>Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007</i></p>

El seguimiento neurológico recomendado es:



1. Examen clínico
 - a) Examen neurológico cada 3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6 meses, En adolescentes y pacientes adultos que se encuentran estables, puede ser suficiente la evaluación neurológica anual
 - b) Si se consideró que el examen de movimientos oculares fue normal en la evaluación inicial (lo cual ocurre con frecuencia en niños muy pequeños o gravemente enfermos) puede repetirse. En caso de alteración evaluarlo cada 6 meses.
 - c) Oftalmoscopia: la evaluación neuro oftalmológica adicional se realizará solamente si está indicado clínicamente, por ejemplo en caso de desarrollo de parálisis del sexto par craneal
 - d) Evaluación de la audición: cada 12 meses
2. Estudio de imagen cerebral : solo si está clínicamente indicado
3. Neurofisiología:
 - a) Electroencefalograma solo si está clínicamente indicado
 - b) Velocidad de conducción nerviosa: solo si está clínicamente indicado
4. Evaluación neuropsicométrica: cada 12 meses

C
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

D
[E: Shekelle]
Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007

D
[E: Shekelle]
Franco-Órnelas, 2010



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

E

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

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 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 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

Además de la evaluación y seguimiento neurológico, los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática, requieren valoración inicial de los sistemas hematopoyético, visceral, óseo y cardiológico, así como determinación de los niveles séricos de quitotriosidasa. Tanto los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática que reciben terapia de remplazo enzimático (TRE), como aquellos que no la han requerido, necesitan seguimiento clínico y evaluación para clínica periódica (ver anexo 5.3, tabla 1 y 2).

✓/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 las tablas 1 y 2 (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

C

[E: Shekelle]

Gaucher Reimbursement Guidelines, 2011

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 neuronopática. Solicitar electrocardiograma (EKG) y ecocardiograma Doppler (anexo 5.3, tabla 2).

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

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 III).

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 neuronopática cuando se cumpla con los criterios 1, 2 y 3:

1. Diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher 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 que tengan el antecedente de hermanos con enfermedad grave o progresiva
- i) Niños con retardo en crecimiento pondero estatural en un periodo de 6-12 meses no atribuible a otras causas
- j) Evidencia molecular de la mutación L444P en estado homocigoto.

3. Alteraciones neurológicas asociadas a la enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III

R

D
[E: Shekelle]

American Medical Association, 2008

D
[E: Shekelle]

Degan, 2005

D
[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

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 neuronopática que en la evaluación inicial no presentó criterios para recibir TRE deberá vigilarse de acuerdo al programa señalado previamente (anexo 5.3, tabla 1 y 2), en caso de que en algún momento de la evolución cumpla con dichos criterios, se iniciará 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.

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

E

Tan pronto como se realice el diagnóstico de enfermedad de Gaucher neuronopática crónica, se debe iniciar TRE con 120 UI/kg cada 2 semanas, a menos que el paciente alcance la edad adulta o que claramente muestre una enfermedad moderada y estabilización de las afecciones neurológicas, punto en el cual se debe considerar la reducción de la dosis, o bien, si la afección neurológica progresa, se debe considerar por un período corto (no más de 6 meses) doblar la dosis a 240/U/kg. Si después de incrementar la dosis la afección neurológica remite, como para tener una calidad de vida aceptable se debe reducir la dosis a los niveles que controlen los síntomas sistémicos.

IV
[E: Shekelle]
Vellodi, 2001

E

Un grupo de trabajo de enfermedad de Gaucher en Bélgica, recomienda que en niños menores de 18 años con enfermedad de Gaucher neuronopática crónica, se proporcione terapia de remplazo enzimático continua de largo plazo en dosis de 120 UI/kg cada 2 semanas.

IV
[E: Shekelle]
The Belgian Working Group on Gaucher disease, 2004

E

Una vez identificada la forma neuronopática crónica se debe iniciar TRE a dosis de 120 UI/kg cada 15 días. Si la patología neurológica progresa incrementar a 240 UI/kg cada 15 días durante 6 meses como máximo. Si no se produce mejoría disminuir la dosis a un nivel que permita controlar los síntomas viscerales. No existe consenso universal acerca del uso de dosis altas en esta forma clínica. Los pacientes sin afección piramidal y predominio de patología bulbar (estridor y dificultad para la deglución) utilizar 120 UI/kg cada 2 semanas, y ajustar la dosis y la continuidad de su tratamiento a los 6 meses del inicio. Pacientes con afección piramidal (opistotonos, espasticidad y trismus) y afección cognitiva importante ensayar una dosis de 15 UI/kg cada 2 semanas para mejorar las visceromegalias.

IV**[E: Shekelle]**

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

E

La dosis inicial para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo III es de 120 UI/Kg cada 2 semanas. A los adultos con enfermedad sistémica moderada y afección neurológica estable, se puede ajustar gradualmente la dosis con reducciones en 15% a 25% cada 6 meses, dependiendo de la respuesta, hasta alcanzar 60 UI/kg cada 2 semanas.

III**[E: Shekelle]**

Martins, 2009

E

Todos los niños con síntomas neurológicos secundarios a la enfermedad de Gaucher, son considerados con alto riesgo y todos los pacientes con enfermedad confirmada deben recibir terapia de reemplazo enzimático. Los niños con riesgo de sufrir la forma neuronopática son aquellos que tienen hermanos con el tipo III, con genotipos L444P/L444P, D409H/D409H, L444P/D409H, los que iniciaron con la enfermedad antes de los dos años de edad y aquellos que tienen manifestaciones clínicas graves. El tratamiento debe ser con dosis de 120 UI/kg cada dos semanas por el resto de su vida.

IV**[E: Shekelle]**

Franco-Órnelas, 2010

E

Los datos del registro de Gaucher resumen los efectos de la TRE sobre las manifestaciones específicas de la enfermedad tipo I: los pacientes con anemia muestran incremento de los valores de hemoglobina, la trombocitopenia en pacientes no esplenectomizados responde más significativamente en los primeros 2 años de tratamiento, la hepatomegalia y la esplenomegalia disminuyen cerca del 60% aunque nunca llegan a acercarse significativamente a su tamaño normal. Debe hacerse notar que la TRE esencialmente no se utiliza para el tratamiento de los síntomas neurológicos en la enfermedad de Gaucher tipo II ni III ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque los síntomas viscerales (con excepción de los pulmonares) muestren mejoría.

III
[E: Shekelle]

Jmoudiak, 2005

E

La imiglucerasa es altamente efectiva en revertir las manifestaciones viscerales y hematológicas, la enfermedad ósea responde lentamente, la afección pulmonar es relativamente resistente y no hay impacto sobre la afección del sistema nervioso.

III
[E: Shekelle]

Goker-Alpan, 2010

E

La imiglucerasa administrada por vía intravenosa no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo tanto la TRE en la forma neuronopática sólo revierte las manifestaciones tisulares y no las del sistema nervioso central.

IV
[E: Shekelle]

Franco-Órnelas, 2010

E

Los niños con formas neuronopáticas y complicaciones pulmonares no mostraron mejoría en la función pulmonar con la TRE. No se puede esperar que la TRE cambie el curso natural de la progresión neurológica en la enfermedad de Gaucher tipo II ni III, independientemente del régimen de dosis. Después de 15 años de experiencia con el uso de imiglucerasa, solo se puede concluir que los pacientes muestran mejoría clínica relevante a nivel visceral y hematológico, pero no neurológico.

III
[E: Shekelle]

Elstein, 2009

E

La cantidad de pacientes en que se ha utilizado dosis de TRE de 120 UI/kg ha sido reducida, esto se debe al alto costo de la terapia, sin embargo, en un periodo de 8 años de seguimiento no se demostraron los beneficios clínicos esperados para estas dosis.

IV
[E: Shekelle]

Zimran 2007

E

Los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática tratados con dosis mayores de 60 UI/kg cada dos semanas, no han presentado una mejor respuesta neurológica, sin embargo, en la literatura se han recomendado dosis hasta de 120 UI/kg sin demostrar claramente que el uso de estas dosis, modifiquen significativamente la evolución progresiva del deterioro neurológico.

III
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

IV
[E: Shekelle]
Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007

E

Existe clara evidencia de que en la mayoría de los pacientes, la TRE mejora la afección sistémica (deterioro óseo, visceromegalias, anormalidades hematológicas) tanto en las formas no neuronopáticas como en las neuronopáticas mejorando la calidad de vida. Con base a los datos disponibles, no existe evidencia de que altas dosis de TRE revierta, estabilice o disminuya la progresión de la afección neurológica.

III
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

E

El uso de dosis de TRE mayores de 60 UI/kg ha generado controversias, después de haber realizado el seguimiento a pacientes que recibieron dosis de 120 UI/kg por cinco años, no se demostró mejoría neurológica con dosis altas.

III
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

E

Cuando se inició la TRE, los estudios con dosis altas se llevaron a cabo a pesar del hecho de que solo pequeñas cantidades de la enzima cruzan la barrera hematoencefálica intacta. Los resultados fueron heterogéneos, algunos autores observaron efectos benéficos con una desaceleración del deterioro mental y neurológico, mientras que otros no pudieron demostrar ninguna influencia terapéutica significativa en el curso natural de la sintomatología neurológica. Cabe destacar que ningún estudio mostro ventaja alguna de los regímenes de dosis altas en comparación con el tratamiento estándar.

III
[E: Shekelle]
Wang, 2011

E

En las guías para el manejo de las formas neuronopática de la enfermedad de Gaucher se analizaron en particular las altas dosis de TRE (120 UI/kg cada 2 semanas). En los pacientes que recibieron altas dosis de TRE, hubo una consistente progresión de las alteraciones del tallo cerebral, concomitantemente con el deterioro en las respuestas de las pruebas auditivas del tallo. Sugiriendo que altas dosis de TRE, no estabilizan los síntomas neurológicos y por lo tanto no se recomiendan en los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática.

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

E

En un estudio con 55 pacientes Europeos con enfermedad de Gaucher tipo III que recibieron TRE, se encontraron variaciones considerables en las dosis y características clínicas, esta heterogeneidad ocasionó que el análisis de los resultados fuera muy difícil. Sin embargo, se pudo concluir que los pacientes de mayor edad se mantuvieron relativamente estables con dosis de 60 UI/kg/dosis. Mientras que en los pacientes jóvenes, no se encontró efecto benéfico con dosis mayores de TRE, para prevenir o disminuir la progresión de las manifestaciones neurológicas.

III
[E: Shekelle]
Davies, 2007

E

La guía Canadiense sugiere que los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática primaria (tipo II y III), normalmente no deberían ser considerados elegibles para recibir TRE. La TRE es efectiva en revertir las manifestaciones viscerales de la enfermedad de Gaucher, sin embargo, los datos no sugieren que la TRE sea efectiva en mejorar la afección del sistema nervioso central. Por lo tanto, el tratamiento con TRE en pacientes con riesgo de enfermedad neuronopática, debe guiarse por las manifestaciones viscerales, pero no debe iniciarse en pacientes asintomáticos que tienen un genotipo con riesgo elevado de afección neurológica.

IV
[E: Shekelle]
Gaucher Reimbursement Guidelines, 2007

E

En la enfermedad de Gaucher tipo II rápidamente progresiva, no se debe de ofrecer tratamiento de remplazo enzimático, los problemas como laringoespasma severo, alteraciones de deglución y respiratorios, se deben tratar de manera sintomática.

III
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

R

Con base en la evidencia de la literatura revisada se concluye:

1. Es recomendable indicar TRE en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III que cumplan criterios para recibirla, iniciar con dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas.
2. No se recomienda TRE en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Gaucher neuronopática tipo II.

C
[E: Shekelle]
Jmoudiak, 2005

D
[E: Shekelle]
Zimran 2007

C
[E: Shekelle]
Davies, 2007

D
[E: Shekelle]
*Gaucher Reimbursement
Guidelines, 2007*

C
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

C
[E: Shekelle]
Elstein, 2009

C
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

C
[E: Shekelle]
Wang, 2011

E

En la enfermedad de Gaucher neuronopática la dosis inicial debe ser de 60 UI/kg/dosis y puede requerir que se incremente hasta 120 UI/kg/dosis, en caso de deterioro neurológico o hematológico.

IV
[E: Shekelle]
*Haute Autorité de Santé,
2007*

E

En niños con enfermedad de Gaucher neuronopática tipo III (crónica), deberá iniciarse la TRE a dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas, tan pronto como se realice el diagnóstico. En algunos casos será necesario incrementar la dosis para un mejor control de la enfermedad, ejemplo, incremento de la hepatomegalia o esplenomegalia, exacerbación de la enfermedad pulmonar o síntomas sistémicos inexplicables como malestar o irritabilidad acompañada de un aumento de los niveles de quitotriosidasa. Sin embargo, la dosis se debe regresar eventualmente a 60 UI/kg cada 2 semanas.

III
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

E

En algunos casos de enfermedad de Gaucher neuronopática, se observó que las dosis de 120 UI/kg fueron necesarias para controlar las manifestaciones viscerales y hematológicas de la enfermedad.

III
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

R

En los pacientes que no cumplan con los objetivos terapéuticos después de haber recibido al menos 1 año de TRE inicial con dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas, se evaluará incrementar la dosis temporalmente a 120 UI/kg cada 2 semanas. Se recomienda que la duración de la TRE con dosis de 120 UI/kg sea por lo menos durante 6 meses, posterior a este tiempo se deberá valorar disminuirla nuevamente a 60 UI/kg cada 2 semanas. Ni la sintomatología neurológica ni la pulmonar mejoran con la TRE, por lo tanto, no se utilizan como parámetros para decidir aumento en la dosis de TRE.

D
[E: Shekelle]
Haute Autorité de Santé, 2007

C
[E: Shekelle]
Vellodi, 2009

C
[E: Shekelle]
Goker-Alpan, 2010

E

Los niños con enfermedad de Gaucher tipo III deberían iniciar con dosis de 120 UI/kg cada 2 semanas, si existe evidencia de deterioro neurológico se debe considerar el trasplante de médula ósea.

IV
[E: Shekelle]
Vellodi, 2001

E

Puede considerarse el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) o de células de cordón procedente de donante no relacionado, cuando no se obtenga buena evolución con la TRE. Esta opción terapéutica aunque no está definitivamente descartada, cada vez es menos utilizada porque el balance entre el riesgo y los beneficios obtenidos no parece muy positivo en la mayoría de los casos.

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

E

El TCPH fue utilizado en el pasado, aunque en limitados casos y en la mayoría en niños con enfermedad de Gaucher tipo III, con el fin de disminuir la deficiencia enzimática y promover la producción de enzima por células competentes del donador. Los niveles de la enzima glucocerebrosidasa en plasma, se normalizaron un año después del trasplante en todos los pacientes que tuvieron injerto. Esta modalidad se ha abandonado por la alta morbimortalidad asociada.

III
[E: Shekelle]
Elstein, 2009

E

Existe una alta mortalidad asociada con el trasplante de TCPH por lo que no es recomendable esta práctica en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo III.

III
[E: Shekelle]
Wang, 2011

R

En los pacientes con enfermedad de Gaucher neuronopática con deterioro neurológico rápidamente progresivo, independientemente de los objetivos terapéuticos, y como la última opción de tratamiento pueden ser considerados para TCPH. En todos los casos deberán ser evaluados por el comité local de trasplantes.

D
[E: Shekelle]
Vellodi, 2001

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

C
[E: Shekelle]
Elstein, 2009

C
[E: Shekelle]
Wang, 2011

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

E

Los objetivos terapéuticos para las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Gaucher no están definidos, debido a que no existe por el momento ningún tratamiento que permita su manejo ni monitorizar la evolución a largo plazo.

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

R

Los objetivos terapéuticos recomendados para el paciente con enfermedad de Gaucher neuronopática 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

D

[E: Shekelle]

Pastores, 2004

D

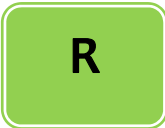
[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

C

[E: Shekelle]

Franco-Ornelas, 2010



Los objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad de Gaucher Neuronopática tipo III se deben evaluar anualmente, de acuerdo a ellos:

- Niños: si se cumplen los objetivos terapéuticos se debe mantener la dosis de 60 UI/kg cada 2 semanas hasta que finalice el crecimiento (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 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
- En el tercer nivel, los pacientes que no cumplan con los objetivos terapéuticos, después de 1 año de TRE se puede considerar incrementar la dosis temporalmente a 120 UI/kg cada 2 semanas. Se recomienda que la duración de la TRE con dosis de 120 UI/kg sea por lo menos durante 6 meses, posterior a este tiempo se deberá evaluar disminuirla nuevamente a 60 UI/kg cada 2 semanas. Ni la sintomatología neurológica ni la pulmonar mejoran con la TRE, por lo tanto, no se utilizan como parámetros para decidir aumento en la dosis de TRE.
- Después de haber disminuido la dosis de 120 a 60 UI/Kg se revalorara de acuerdo a los objetivos terapéuticos cada 6 meses. Si cumple o no los objetivos terapéuticos se evaluará de acuerdo a la recomendación previa

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

4.1.4.4 SUSPENSIÓN DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p data-bbox="228 688 391 814">E</p> <p data-bbox="420 583 1101 653">El gobierno Australiano señala como no elegibles para ofrecer TRE los siguientes casos:</p> <ul data-bbox="467 659 1101 913" style="list-style-type: none"> • Pacientes asintomáticos • Pacientes con diagnostico confuso • Pacientes con enfermedades relacionadas a la enfermedad de Gaucher u otras condiciones médicas que pueden comprometer la TRE • Pacientes en tratamiento de otras enfermedades severas 	<p data-bbox="1219 653 1382 722">IV [E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 728 1435 827"><i>Department of health and ageing Australian Government, 2009</i></p>
<p data-bbox="228 1087 391 1213">E</p> <p data-bbox="420 961 1101 1031">La TRE se puede suspender bajo las siguientes circunstancias:</p> <ul data-bbox="467 1037 1101 1331" style="list-style-type: none"> • Efectos adversos intolerables de la TRE • 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 • A solicitud del paciente o de su tutor • Suspender el tratamiento durante el embarazo y valorar la aplicación después del tercer trimestre 	<p data-bbox="1219 1100 1382 1169">IV [E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1176 1284 1205"><i>Degan, 2005</i></p>
<p data-bbox="228 1400 391 1526">E</p> <p data-bbox="420 1379 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="1219 1415 1382 1484">III [E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1491 1317 1520"><i>González, 2010</i></p>
<p data-bbox="228 1619 391 1745">E</p> <p data-bbox="420 1598 1101 1768">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="1219 1631 1382 1701">III [E: Shekelle]</p> <p data-bbox="1127 1707 1284 1736"><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

E

En los niños con enfermedad neuronopática (especialmente en las formas agudas), no debe insistirse indefinidamente en el tratamiento con TRE, es conveniente decidir conjuntamente con la familia la suspensión de la TRE después de un tiempo prudente (6 a 12 meses) sin resultados terapéuticos satisfactorios.

IV
[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

R

La TRE se debe suspender bajo cualquiera de las siguientes circunstancias:

1. Cuando el daño neurológico sea grave, irreversible, potencialmente fatal y que afecte la calidad o la esperanza de vida de tal manera que el paciente no obtenga beneficio ni ganancia significativa con la administración de TRE; en común acuerdo con el familiar.
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. Efectos adversos intolerables de la TRE
4. A solicitud del paciente adulto en pleno uso de sus facultades mentales
- 5.

D
[E: Shekelle]

Department of health and ageing Australian Government, 2009

D
[E: Shekelle]

Degan, 2005

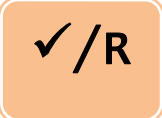

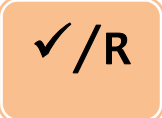
D
[E: Shekelle]

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales, 2008

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>Se debe referir al servicio de hematología y neurología (adultos o niños) del tercer nivel de atención a todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Gaucher neuronopática. 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.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>Cuando sea posible, los pacientes con diagnóstico de certeza de enfermedad de Gaucher neuronopática se enviarán a segundo nivel de atención para recibir tratamiento integral, seguimiento y vigilancia.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>
	<p>Para evaluar el cumplimiento de los objetivos terapéuticos, el paciente con TRE deberá referirse anualmente al servicio de hematología y neurología (adultos o niños) del tercer nivel de atención. Deberá enviarse con todos los estudios señalados en el seguimiento (anexo 5.3, tabla 1 Y 2)</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Neuronopática

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 Neuronopática 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 66 resultados, de los cuales no se obtuvieron guías de práctica clínica.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

Search ("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]) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, English, Spanish, All Child: 0-18 years, All Adult: 19+ years, published in the last 10 years

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. All Child: 0-18 [MeSH Terms]
26. All Adult: 19+ years [MeSH Terms]
27. # 25 OR # 26 OR
28. # 24 AND # 27
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 #)

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 ninguno de estos sitios se obtuvieron documentos de utilidad para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	0	0
2	Trip Database	0	0
3	NICE	0	0
4	Singapore Moh Guidelines	0	0
5	AHRO	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		0	0

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de enfermedad de gaucher neuronopática. No se obtuvieron RS 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	
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 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

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

<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 pondero estatural • Retroflexión de la cabeza • Trismus facial • Trastornos oculomotores: estrabismo, oftalmoplejia supranuclear horizontal, aparaxia oculomotora • Trastornos en la deglución • Convulsiones • Espasticidad • Ataxia • Deterioro intelectual progresivo
--

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 2012 marzo 27]; 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].

Gaucher Reimbursement Guidelines. Canadian guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat. [En línea]. March 26, 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>

CUADRO II. CLASIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

Enfermedad de Gaucher Tipo II	Enfermedad de Gaucher Tipo III
<p>Inicio precoz (neonatal, o en los primeros meses de la vida) y evolución rápidamente progresiva. Alrededor de los 3 meses de edad comienza el desarrollo de hepato esplenomegalia y simultáneamente aparece un cuadro de regresión psicomotriz, parálisis oculomotora, retroflexión del cuello, espasticidad con signos piramidales bilaterales y afectación bulbar con trastornos de la deglución fundamentalmente. Aparece fibrosis e hipertensión pulmonar que se manifiesta en forma de infiltrado reticular visible al examen radiológico en casi todos los casos en edades muy precoces de la vida.</p>	<p>III a: debut tardío (escolares o adolescentes), moderada afección visceral, neurológica grave y progresiva (oftalmoplejia, epilepsia, ataxia, espasticidad, deterioro intelectual, etc.) con fallecimiento hacia la tercera década de la vida.</p>
	<p>III b: inicio precoz, escasas manifestaciones neurológicas (oftalmoplejia supranuclear horizontal) y una grave afección ósea y visceral que suele conducir a la muerte por insuficiencia hepática o pulmonar al final de la etapa escolar o adolescencia.</p>
	<p>III c: se caracteriza por enfermedad visceral moderada, parálisis del núcleo supranuclear horizontal y una importante, progresiva y fatal calcificación de las válvulas izquierdas del corazón, de la aorta y de otras arterias.</p>

Datos obtenidos de: Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>

CUADRO III. 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 (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 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 sub clínico.</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>

TABLA 1. EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO NEUROLÓGICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

Parámetros	Evaluación basal	Seguimiento
1. Examen clínico		
• Examen neurológico	X	Cada 3 meses durante 1 año y posteriormente cada 6 meses, En adolescentes y pacientes adultos que se encuentran estables, puede ser suficiente la evaluación neurológica anual
• Examen de movimientos oculares	X	Si se consideró que el examen de movimientos oculares fue normal en la evaluación inicial (lo cual ocurre con frecuencia en niños muy pequeños o gravemente enfermos) puede repetirse. En caso de alteración evaluarlo cada 6 meses.
• Oftalmoscopia	X	Sólo si está clínicamente indicado (por ejemplo desarrollo de parálisis del sexto par craneal)
• Evaluación de la audición	X	Cada 12 meses
2. Estudio de imagen cerebral : tomografía computarizada o resonancia magnética de cráneo	X	Sólo si está clínicamente indicado
3. Neurofisiología:		
• Electroencefalograma	X	Sólo si está clínicamente indicado
• Pruebas vestibulares y potenciales evocados	X	Sólo si está clínicamente indicado
• Velocidad de conducción nerviosa		Sólo si está clínicamente indicado
4. Evaluación neuro psicométrica que incluya pruebas de coeficiente intelectual, atención, memoria y apraxias	X	Cada 12 meses

Datos obtenidos de:

Vellodi A, Bembi BZ, Villemeur TB, Collin-Histed T, Eriksons A, mengel E. Management of Neuronopathic Gaucher Disease: A European Consensus. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 319-327.

The Belgian Working Group on Gaucher disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher' Disease. 2004 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: http://www.lysomed.be/practical/documents/Gaucher%20guidelines_final.pdf

Gaucher Reimbursement Guidelines. Canadian guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat. [En línea]. March 26, 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>

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.

TABLA 2. EVALUACIÓN BASAL Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA

	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

Datos obtenidos de:

Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; 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].

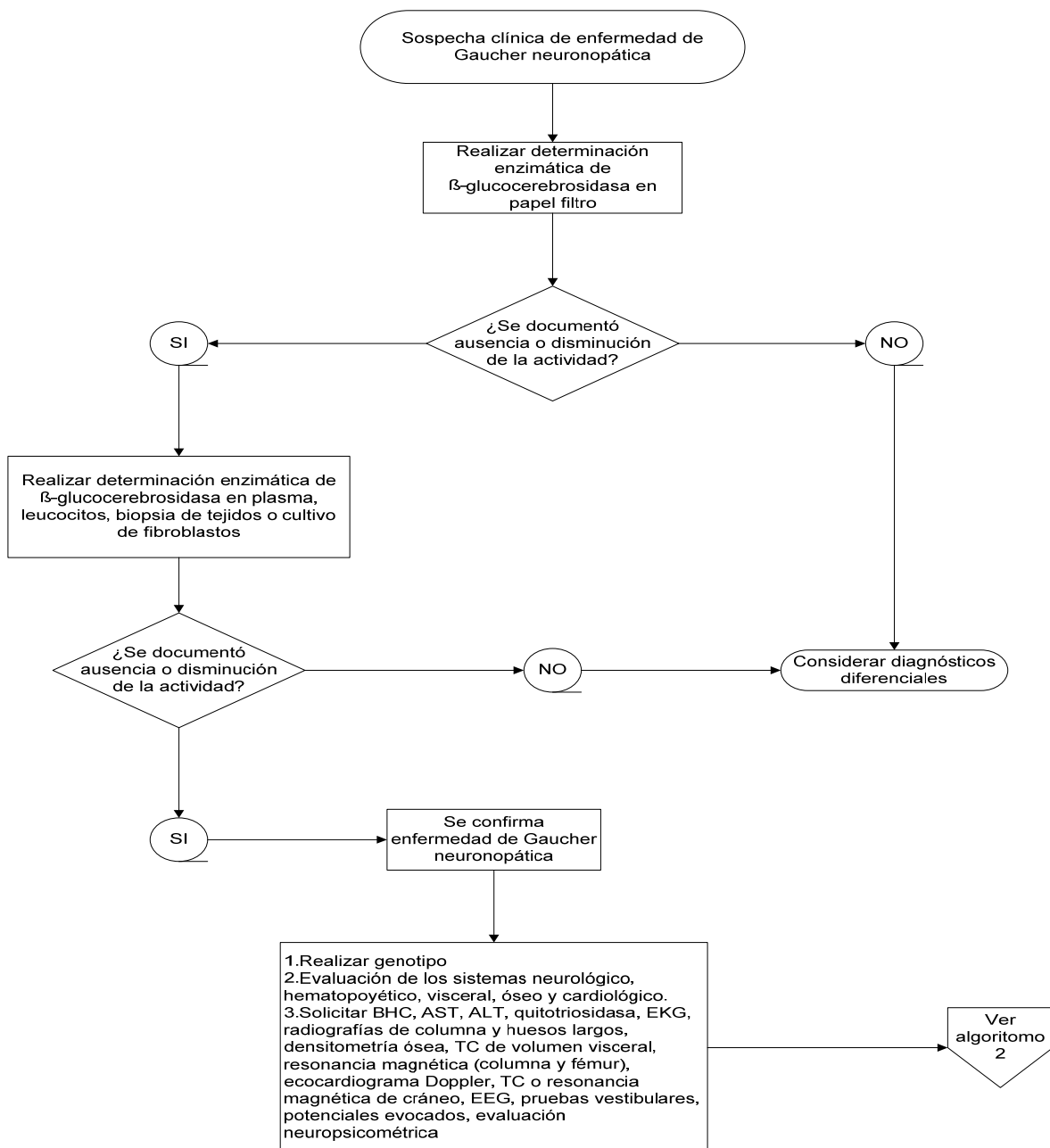
5.4 MEDICAMENTOS

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

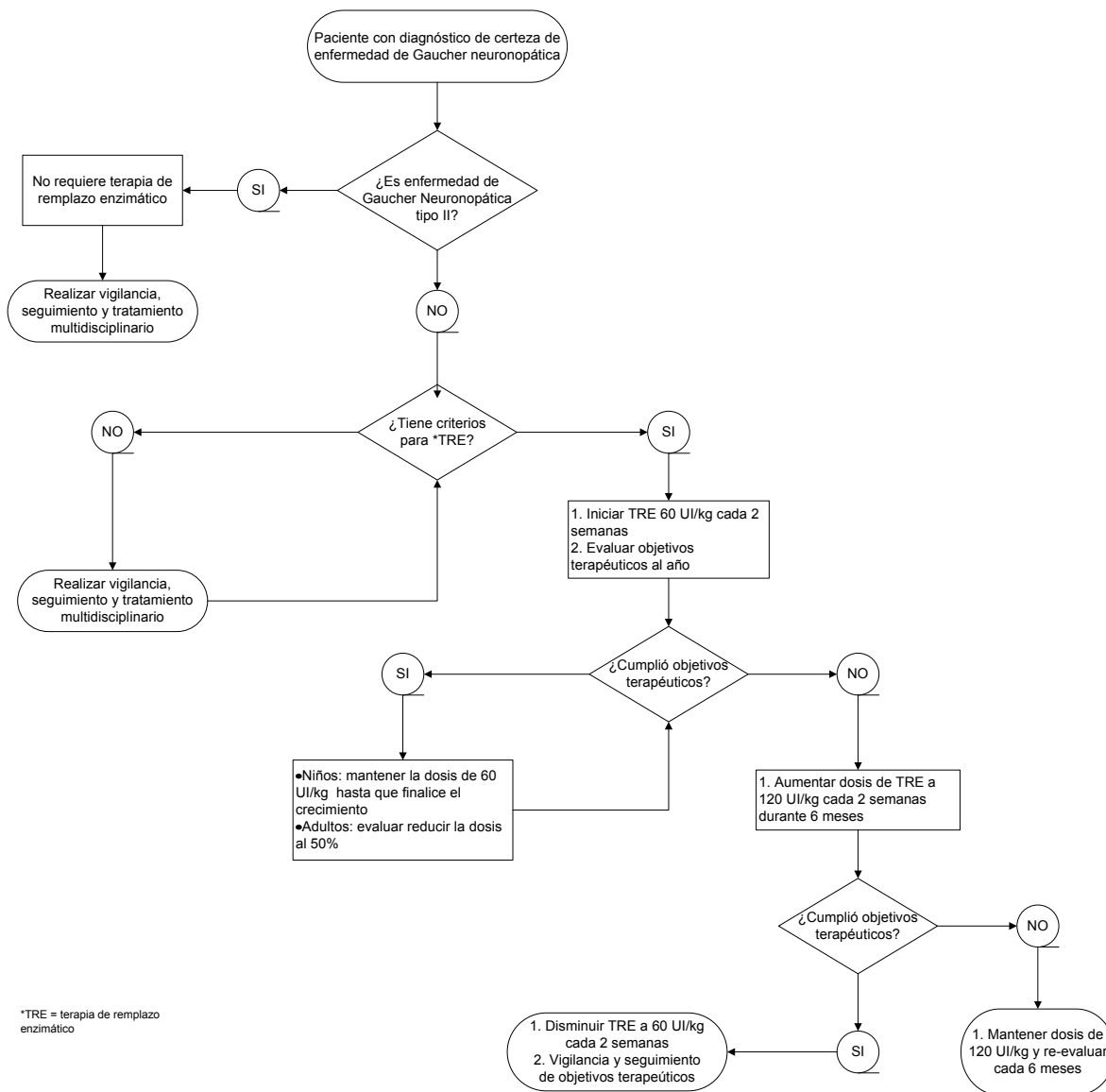
Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5545	Imiglucerasa	60 UI/kg cada 2 semanas	SOLUCION INYECTABLE Cada frasco ampula con polvo contiene: Imiglucerasa 400 U Envase con frasco ampula con polvo liofilizado	A menos 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 NEURONOPÁTICA



2. TERAPIA DE REPLAZO ENZIMÁTICO EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER NEURONOPÁTICA



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 2012 marzo 27]; 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. 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.
9. 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
10. Davies EH, Erikson A, Collin-Histed T, Mengel E, Tylki-Szymanska A, Vellodi A. Outcome of type III Gaucher disease on enzyme replacement therapy: review of 55 cases. *J Inherit Metab Dis* 2007; 30: 935-942.
11. 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/>
12. Department of health and ageing Australian Government. Guidelines for the treatment of Gaucher Disease through the Life Saving Drugs Program. [En línea]. 2009[citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-pbs-general-supply-othersupply>

13. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet* 2001; 358: 324–27.
14. Elstein D, Zimran A. Review of the safety and efficacy of imiglucerase treatment of Gaucher disease. *Biologics: Targets & Therapy* 2009;3 407–417.
15. 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.
16. Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. Actualización en Enfermedad de Gaucher. [En línea]. 2008 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: URL: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2009/07/MEMORIA-FEEL-20081.pdf>
17. Gaucher Reimbursement Guidelines. Canadian guidelines for treatment of gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat. [En línea]. March 26, 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>
18. Goker-Alpan. Optimal therapy in Gaucher disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2010; 6: 315–323.
19. 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.
20. 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].
21. Guggenbuhl P, Grosbois B, Chales G. Gaucher disease. *Joint Bone Spine* 2008; 75(2):116-24.
22. Harmanci O, Bayraktar Y. Gaucher disease: New developments in treatment and etiology. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 3968-3973.
23. Haute Autorité de Santé. Gaucher Disease National Diagnosis and Treatment Protocol. [En línea]. 2007 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: <http://www.has-sante.fr>
24. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *British Journal of Haematology* 2005; 129, 178–188.
25. Martins AM, Ribeiro VE, Porta G, Coelho J, Filho JS, Dudeque PM, et al. Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease. *Jour of Pediatr* 2009; 155(4): 10- 18.
26. Maas M, Poll W, Terk M. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *The British Journal of Radiology* 2002; 75: A13–A24.
27. 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.
28. Ministerio de salud. Guía Clínica Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Santiago: Minsal, 2008.

29. Mistry P. Therapeutic goals in Gaucher disease. *La revue de medicine interne* 2006; 27: S30-S33.
30. 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.
31. Pastores GM, Hughes DA. Gaucher Disease. *Source Gene Reviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2000 Jul 27 [updated 2011 Feb 01].
32. 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.
33. The Belgian Working Group on Gaucher disease. Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher Disease. 2004 [citado 2012 marzo 27]; Disponible en: http://www.lysomed.be/practical/documents/Gaucher%20guidelines_final.pdf
34. Vellodi A, Bembi B2, Villemeur TB, Collin-Histed T, Eriksons A, mengel E. Management of Neuronopathic Gaucher Disease: A European Consensus. *J Inher Metab Dis* 2001; 24: 319-327.
35. Vellodi A, Tyki-Szymanska A, Kolodny E, Bembi B, Collin-Histed T, Mengel E, Erikson A, Schiffmann R. Management of neuronopathic Gaucher disease: Revised recommendations. *J Inher Metab Dis* 2009; 32:660-664.
36. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine* 2011; 13 (5): 457- 484.
37. 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.
38. 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.
39. Zimran A, Elstein D. No justification for very high-dose enzyme therapy for patients with type III Gaucher disease. *J Inher Metab Dis* 2007; 30:843-844.
40. 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.
41. 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 Garcia	Director UMAE HE CMN SXXI
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 Viniestra 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
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefe 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
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial.

Secretaría de Salud.

Mtro Salomón Chertorivski Woldenberg.
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.

Mtro. Sergio Hidalgo Monroy Portillo.
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 Armada de México

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 Viniestra Osorio
División de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Subsecretaria de Integración y Desarrollo del Sector Salud	Presidente
Dr. Pablo Kuri Morales 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. David García Junco Machado Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Alfonso Petersen Farah 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. José Rafael Castillo Arriaga 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 AlbaFull Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. José Meljem Moctezuma Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Francisco Hernández Torres Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza Directora General de Información en Salud	Titular
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. Norberto Treviño García Manzo Secretario de Salud y Director General del Organismo Público Descentralizado (OPD) de los Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2011-2012
Dr. Germán Tenorio Vasconcelos Secretario de Salud del Estado de Oaxaca	Titular 2011-2012
Dr. Jesús Salvador Fragozo Bernal Secretario de Salud y Director General del OPD de los Servicios de Salud de Tlaxcala	Titular 2011-2012
Dr. David Kershenobich Stalnikowitz Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México	Titular
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Dra. Mercedes Juan López Presidenta Ejecutiva de la Fundación Mexicana para la Salud	Asesor Permanente
Dra. Sara Cartés Bargalló Presidenta 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
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC	Secretario Técnico