

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo I

Guía de Práctica Clínica
2013

614+614+575(866)

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo I
Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normalización-MSP; 2013
---- 24p: tabs: gra: 18x25 cm.

ISBN-978-9942-07-547-5

1. Salud pública
2. Gaucher tipo I
3. Genética
4. Terapia de restitución enzimática

5. Ecuador
6. Guía de práctica clínica
7. Protocolo médico. Procedimientos

Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Av. República de El Salvador N36-64 y Suecia
Quito - Ecuador
Teléfono: (593) 238 14400
www.somossalud.gob.ec

Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo I: Guía de Práctica Clínica.

Edición general: Dirección Nacional de Normalización

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) ha sido elaborada por profesionales de las instituciones del Sistema Nacional de Salud y especialistas en la materia, bajo la coordinación de la Dirección Nacional de Normalización del Ministerio de Salud Pública. En ella se reúnen recomendaciones y evidencias científicas para apoyar a médicos y pacientes en la forma de decisiones acerca de prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección vaginal en Obstetricia.

Estas son de carácter general y no definen un modo único de conducta procedimental o terapéutica, sino una orientación basada en evidencia científica para la misma. La aplicación de las recomendaciones en la práctica médica deberá basarse además, en el buen juicio clínico de quien emplea como referencia, en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente, en los recursos disponibles al momento de la atención, así como en las normas existentes.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses y han procurado ofrecer información completa y actualizada. Sin embargo, en vista de la posibilidad de cambios en las ciencias médicas, se recomienda revisar el prospecto de cada medicamento que se planea administrar para cerciorarse de que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia en el caso de fármacos nuevos o de su uso frecuente.

Publicado en 2013
ISBN 978-9942-07-547-5



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-Compartir Igual 3.0 Ecuador, y puede reproducirse libremente citando la fuente sin necesidad de autorización escrita, con fines de enseñanza y capacitación no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud.

Como citar esta obra:
Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con enfermedad de Gaucher tipo I. Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2013. Disponible en: <http://salud.gob.ec>

Impreso por El Telégrafo
Corrección de estilo: La Caracola Editores
Hecho en Ecuador - Printed in Ecuador

No.

LA MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

CONSIDERANDO:

- Que:** la Constitución de la República del Ecuador manda: “Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.”;
- Que:** el Art. 361 de la Norma Suprema ordena: “El Estado ejercerá la rectoría del sistema a través de la autoridad sanitaria nacional, será responsable de formular la política nacional de salud, y normará, regulará y controlará todas las actividades relacionadas con la salud, así como el funcionamiento de las entidades del sector.”;
- Que:** la Ley Orgánica de Salud dispone: “Art. 4. La autoridad sanitaria nacional es el Ministerio de Salud Pública, entidad a la que corresponde el ejercicio de las funciones de rectoría en salud; así como la responsabilidad de la aplicación, control y vigilancia del cumplimiento de esta Ley; y, las normas que dicte para su plena vigencia serán obligatorias.”;
- Que:** el Art. 6 de la Ley *Ibidem* prescribe: “Es responsabilidad del Ministerio de Salud Pública: (...) 34. Cumplir y hacer cumplir esta Ley, los reglamentos y otras disposiciones legales y técnicas relacionadas con la salud, (...)”;
- Que:** el Estatuto Orgánico de Gestión Organizacional por Procesos del Ministerio de Salud Pública, emitido mediante Acuerdo Ministerial No. 00001034 de 1 de noviembre de 2011, establece como Misión de la Dirección Nacional de Normatización definir normas, manuales de protocolos clínicos, protocolos terapéuticos, protocolos odontológicos y guías de manejo clínico, por ciclos de vida y niveles de atención, así como de procesos de organización y gestión;
- Que:** la enfermedad de Gaucher es un trastorno genético poco común, en el cual una persona carece de la enzima llamada glucocerebrosidasa. La falta de esta enzima hace que se acumulen sustancias dañinas en el hígado, el bazo, los huesos y la médula ósea, lo que impide que los órganos funcionen adecuadamente;
- Que:** la enfermedad de Gaucher Tipo 1 es la más común, afecta tanto a niños como a adultos e involucra enfermedad ósea, anemia, agrandamiento del bazo y trombocitopenia;
- Que:** es necesario contar con un instrumento que establezca un referente nacional para orientar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones clínicas, basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible; y,
- Que:** mediante memorando Nro. MSP-DNN-2013-0842-M de 14 de junio de 2013, la Directora Nacional de Normatización, Encargada, solicita la elaboración del presente Acuerdo Ministerial.

EN EJERCICIO DE LAS ATRIBUCIONES LEGALES CONFERIDAS POR LOS ARTICULOS 151 Y 154, NUMERAL 1 DE LA CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR Y POR EL ARTÍCULO 17 DEL ESTATUTO DEL RÉGIMEN JURÍDICO Y ADMINISTRATIVO DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

ACUERDA:

Art. 1.- Aprobar y autorizar la publicación de la Guía de Práctica Clínica denominada: **“DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1”**, desarrollada por la Dirección Nacional de Normatización del Ministerio de Salud Pública, con la participación de instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud.

Art. 2.- Publicar la citada Guía de Práctica Clínica a través de la página web del Ministerio de Salud Pública.

Art. 3.- Disponer la aplicación a nivel nacional de la Guía de Práctica Clínica denominada **“DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1”**, como una normativa del Ministerio de Salud Pública de carácter obligatorio para el Sistema Nacional de Salud.

Art. 4.- De la ejecución del presente Acuerdo Ministerial, que entrará en vigencia a partir de la fecha de su suscripción, sin perjuicio de su publicación en el Registro Oficial, encárguese a la Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud.

DADO EN EL DISTRITO METROPOLITANO DE QUITO, a

09 JUL. 2013



(Handwritten signature)
Carina Vance Mafla
MINISTRA DE SALUD PÚBLICA

	Nombre	Área	Cargo	Sumilla
Revisado	Dra. Elisa Jaramillo Abg. Isabel Ledesma	Coordinación General de Asesoría Jurídica	Coordinadora General (E) Directora Nacional de Consultoría Legal (E)	<i>(Handwritten initials)</i>
Elaborado	Dra. Elina Herrera	Dirección Nacional de Consultoría Legal	Analista	<i>(Handwritten initials)</i>
Aprobado	Dr. Miguel Malo	Viceministerio de Gobernanza y Vigilancia de la Salud	Viceministro	<i>(Handwritten initials)</i>
Aprobado	Dr. Osvaldo Salgado	Subsecretaría Nacional de Provisión de Servicios de Salud	Subsecretario Nacional	<i>(Handwritten initials)</i>
Aprobado	Dra. Sonia Brazales	Dirección Nacional de Medicamentos e Insumos Estratégicos	Directora Nacional	<i>(Handwritten initials)</i>
Solicitado y Aprobado	Dra. Gabriela Aguinaga	Dirección Nacional de Normatización	Directora Nacional, Encargada	<i>(Handwritten signature)</i>

Autoridades MSP

Mag. Carina Vance Mafla, Ministra de Salud Pública
Dr. Miguel Malo, Viceministro de Gobernanza de la Salud Pública
Dra. Marysol Ruilova, Viceministra de Atención Integral en Salud
Dr. Francisco Vallejo, Subsecretario de Gobernanza de la Salud Pública
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP

Edición general

Dirección Nacional de Normatización

Equipo de redacción y autores

Dra. Indira Proaño, Área de Enfermedades Raras, Subsecretaría de Gobernanza, MSP
Dra. Gabriela Aguinaga, Directora Nacional de Normatización MSP
Dr. Fabricio González-Andrade, investigador Senior Programa Prometeo SENESCYT
Dra. Mónica Ruiz, genetista, Hospital Metropolitano, Quito
Dr. Ramiro López Pulles, MD, MSc, líder de Investigación PRONAGE

Equipo de validación y revisión externa

Dr. José Páez, hematólogo HCAM, IESS
Dra. Ximena Maldonado, hematóloga, Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Quito
Dra. Mercy Maldonado, hematóloga, Hospital Francisco Icaza Bustamante
Dr. Ramiro López Pulles, MD, MSc, líder de Investigación PRONAGE
Dr. Rodrigo Henríquez, consultor en Medicina Basada en Evidencias, MSP
Dra. Ximena Raza, Dirección Nacional de Normatización MSP
Dr. Edison Quito, Dirección Nacional de Normatización MSP
Lcda. Sofía Pozo, Dirección Nacional de Normatización MSP

Contenidos

Descripción general de la guía	7
Justificación	8
Propósito	8
Aspectos metodológicos	9
Preguntas que responde esta GPC	10
Definición	11
Historia natural de la enfermedad	12
Manifestaciones clínicas	13
Diagnóstico	14
Manejo y tratamiento	14
Seguimiento	16
Abreviaturas	18
Referencias	18
Anexos	20

Descripción general de esta guía

Título de esta guía	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo I
Profesionales que participan en la atención	Esta GPC está dirigida al grupo de profesionales involucrados en la atención de enfermedades genéticas de origen metabólico tales como: médicos genetistas, pediatras, médicos familiares, médicos internistas, enfermeras y otros relacionados con el tema.
Clasificación de la Enfermedad	E75.2 Enfermedad de Gaucher
Categoría de la GPC	Tratamiento en todos los niveles de atención
Usuarios potenciales de la Guía	Médicos generales, especialistas en medicina familiar, genética, endocrinólogos, pediatras, médicos internistas, nutricionistas y enfermeras. Personal de salud en formación Quienes ejercen un nivel de responsabilidad en el planeamiento, gerencia y dirección de unidades de atención materno-infantil
Organización desarrolladora	Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Dirección Nacional de Normatización y Programa Nacional de Genética (PRONAGE)
Población blanco	Pacientes diagnosticados con Enfermedad de Gaucher tipo I
Fuente de financiamiento	Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Intervenciones y acciones consideradas	Diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con Enfermedad de Gaucher tipo I
Metodología	Esta guía fue elaborada mediante la metodología ADAPTE, a partir de la GPC: <i>Instituto Mexicano de Seguridad Social. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I. Guías de Práctica Clínica. México: Gobierno Federal, 2011.</i> Los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia publicada en el período 2008-2012, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados. El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional y reuniones de consenso y validación del manejo farmacológico.
Validación	Validación del protocolo de búsqueda y GPC para adaptarse Método de validación GPC: revisión y validación por pares clínicos Validación: Dirección Nacional de Normatización

Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflicto de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente GPC
Fuente de financiamiento	Dirección Nacional de Normatización, Ministerio de Salud Pública del Ecuador
Actualización	A partir de la fecha de edición cada 2 años, o según el avance científico en el tema.

Clasificación CIE-10

E75.2 Enfermedad de Gaucher

Código internacional OMIM

OMIM #: 230800 Gaucher tipo I, *Gene map locus* 1q21

Justificación

La intervención temprana, así como el manejo integral e interdisciplinario sistematizado de esta patología, permitirá su diagnóstico precoz, tratamiento oportuno y seguimiento adecuado, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Esta GPC conforma un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática y con sustento en el mayor nivel de evidencia científica disponible, cuyo propósito es optimizar y estandarizar el manejo, mejorar el uso de recursos, y los mecanismos de referencia y contrarreferencia de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1.

Propósito de esta GPC

Esta GPC forma parte de las guías que desarrolla la Dirección Nacional de Normatización del MSP, y la Subsecretaría de Gobernanza de la Salud Pública.

La finalidad de esta GPC 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. La estandarización del seguimiento y detección temprana de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.
2. El tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.
3. Disminución de la discapacidad de los pacientes con Enfermedad de Gaucher.

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.

Aspectos metodológicos

El Modelo de Atención Integrado en Salud (MAIS) propone el fortalecimiento del primer nivel de atención como puerta de entrada al sistema, basado en atención integral, con continuidad y con un enfoque familiar, comunitario e individual. La especificidad del primer nivel de atención será explícita en el set de instrumentos asistenciales en salud, las acciones que realizar en los niveles superiores se mencionarán según su especificidad teniendo en cuenta la realidad y los principios de accesibilidad, calidad y eficiencia consagrados en la constitución y el sistema nacional de salud. El Ministerio de Salud Pública, como rector del Sistema Nacional de Salud, la ha diseñado como parte de una propuesta metodológica compuesta por un set de instrumentos que incluyen:

- Guía de Práctica Clínica (GPC)
- Guía de bolsillo
- Guía para el ciudadano
- Manual de procedimientos

La presente Guía fue elaborada siguiendo la metodología ADAPTE descrita por la Guidelines International Network (G-I-N) con el objetivo de incorporar las mejores prácticas clínicas y recomendaciones disponibles para el manejo de la Enfermedad de Gaucher. La búsqueda de guías de práctica clínica se realizó a través de metabuscadores, en los portales web de centros compiladores y elaboradores y en bases de datos como PubMed, SciELO y LILACS. Las guías seleccionadas se sometieron a evaluación independiente con el instrumento AGREE II.

En los acápites pertinentes, los contenidos fueron actualizados a partir de la evidencia disponible desde la fecha de publicación de las guías revisadas, con énfasis en el uso de revisiones sistemáticas y ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles en la Biblioteca Cochrane, Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS, PubMed, SciELO y LILACS.

El proceso de adaptación incluyó la revisión por pares de la guía para su adaptación al contexto nacional en al menos dos reuniones de trabajo con expertos nacionales en enfermedades genéticas que trabajan en instituciones de la Red Pública Integral de Salud y de la Red Complementaria. El borrador de la guía fue validado por el equipo de redacción y la Dirección Nacional de Normatización del MSP antes de su publicación.

Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones

En este documento, el lector encontrará al margen derecho de las páginas la calidad de la evidencia y/o el grado de fuerza de las diferentes recomendaciones presentadas. Debido a que las guías de práctica clínica presentan diferentes sistemas de gradación de la calidad de la evidencia y de la fuerza de las recomendaciones, los lectores encontrarán recomendaciones sustentadas por evidencia calificada. Para obtener mayor información, revise el **Anexo 2** al final de esta guía.

El símbolo ✓ representa un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de expertos acuerda. Por lo general son aspectos prácticos sobre los que se quiere hacer énfasis y para los cuales probablemente no existe suficiente evidencia científica que lo sustente. Estos aspectos de buena práctica clínica no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Preguntas que responde esta Guía de Práctica Clínica (GPC)

1. ¿Cuál es la definición, clasificación y epidemiología de esta enfermedad?
2. ¿Cuál es la Enfermedad de Gaucher tipo I?
3. ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?
4. ¿Cómo se hace el diagnóstico?
5. ¿Cómo se hace la prevención?
6. ¿Cuál es la importancia de tratar tempranamente a un paciente con diagnóstico de Enfermedad de Gaucher?
7. ¿Cómo y cuándo se inicia el tratamiento de los pacientes con Enfermedad de Gaucher?

Aspectos generales

Definición

La Enfermedad de Gaucher es considerada la más frecuente de las enfermedades de depósito lisosomal. Los **lisosomas** son orgánulos relativamente grandes, formados por el *retículo endoplasmático rugoso* y luego empaquetadas por el *Aparato de Golgi*, que contienen enzimas hidrolíticas y proteolíticas que sirven para digerir los materiales de origen externo (*heterofagia*) o interno (*autofagia*) que llegan a ellos. Es decir, se encargan de la digestión celular. Son estructuras esféricas rodeadas de membrana simple. Son bolsas de enzimas que si se liberasen, destruirían toda la célula. Esto implica que la membrana lisosómica debe estar protegida de estas enzimas. El tamaño de un lisosoma varía entre 0,1–1,2 µm.

La Enfermedad de Gaucher es una patología del metabolismo de los esfingolípidos, por deficiencia de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, caracterizada por el depósito de la glucosilceramida no metabolizada en las células del sistema monocito-macrófago. Clínicamente se caracteriza por hepato y esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, leucopenia aisladas o pancitopenia y lesiones óseas con una gran variedad de grados de afectación en los pacientes.

La severidad tiene variaciones muy amplias que van desde una forma neonatal letal hasta formas asintomáticas que llegan a la octava década de vida.

Los **esfingolípidos o esfingo-fosfolípidos** son lípidos complejos que derivan del aminoalcohol insaturado de 18 carbonos esfingosina; la esfingosina se halla unida a un ácido graso de cadena larga mediante un enlace amida, formando la ceramida. Son una clase importante de lípidos de las membranas celulares de animales y vegetales, y son los más abundantes en los tejidos de los organismos más complejos.

El déficit enzimático da como resultado una transformación ineficiente o ausente de glucocerebrósido en ceramida y glucosa, y determina la acumulación de glucosilceramida en los lisosomas del sistema retículo endotelial del hígado, el bazo y la médula ósea, y el sistema monocito-macrófago. Estas sustancias impiden que estos órganos funcionen apropiadamente.^{1,4,11}

Etiología

La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva, el defecto bioquímico es la deficiencia de la enzima lisosomal glucosidasa ácida, glucosilceramidasa o glucocerebrosidasa (GC). El gen que codifica la enzima GC está en el cromosoma 1 (1q22) y se han descrito hasta el momento más de 300 mutaciones responsables de la enfermedad.^{1,3,4}

Historia natural de la enfermedad

Epidemiología

La incidencia aproximada para la enfermedad en la población en general es de 1 por cada 100.000 habitantes.^{4,12}

Clasificación

Según la presencia o ausencia de afectación neurológica y su gravedad, la enfermedad de Gaucher se clasifica en tres tipos.

Tipo 1: se caracteriza por compromiso visceral, hematológico y óseo. No tiene compromiso neurológico primario.

Tipo 2: se manifiesta antes de los dos años de vida, con un curso rápido y progresivo, la presencia de signos piramidales como opistótonos, espasticidad y trismus; compromiso bulbar con estridor y trastornos de la deglución; epilepsia mioclónica; alteraciones de la oculomotricidad como apraxia y nistagmo. Estos niños mueren habitualmente en los primeros años de vida.^{1,2,3}

Tipo 3. se manifiesta con signos neurológicos progresivos que pueden iniciarse antes de los dos años de vida, pero que evolucionan sin un patrón característico, ocasionalmente la alteración de la oculomotricidad puede ser el único síntoma detectable.¹

Hay dos formas adicionales de presentación. La una forma es perinatal letal con piel ictiosiforme con niño colodión o con hidrops fetal no inmune y la forma denominada cardiovascular que presenta calcificación de las válvulas mitral y aórtica asociada a esplenomegalia leve, opacidades corneales y oftalmoplejía supranuclear.

Enfermedad de Gaucher tipo I

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo I se inician en la edad temprana con epistaxis frecuentes, hematomas y equimosis espontáneos o ante traumas mínimos, hepato y esplenomegalia con un predominio de esplenomegalia, anemia plaquetopenia y/ o pancitopenias.	D
Dentro de la primera década de la vida presentan “crisis óseas” que son episodios de dolor óseo intenso. Estas crisis se deben a necrosis avascular, lesiones líticas o pequeños infartos óseos. Los huesos suelen deformarse produciendo epifisis en “matraz de Ehlenmeyer”. Hay fracturas patológicas y necrosis avascular de la cabeza del fémur. Se produce infiltración difusa de células de Gaucher que son macrófagos llenos de lípidos, con citoplasma de aspecto de “seda arrugada” y núcleo excéntrico. ^{1,2,4}	D
Choy et al. reportaron un paciente con Enfermedad de Gaucher de afectación grave, que cursó con compresión vertebral. ⁵ Se ha reportado también pacientes que han presentado pericarditis hemorrágica como complicación de la enfermedad. ⁶ Otra serie de estudios describe infiltrado pulmonar reticulonodular asociado a la infiltración de células de Gaucher en los espacios alveolares. ⁷	D
Con menos frecuencia puede presentarse compromiso ocular a nivel de mácula, retina e infiltración corneal. ⁸ Ross et al. describieron en un paciente la presencia de Hipertensión Pulmonar Severa o Síndrome Hepatopulmonar, por depósito de células de Gaucher en los capilares pulmonares. ^{4,7}	D
El riesgo de infección bacteriana es mayor debido a la incompetencia de los macrófagos especialmente para gérmenes Gram positivos. Se ha descrito una aumentada susceptibilidad para la infección por virus Epstein-Barr. ¹¹	D
Con menos frecuencia puede presentarse hipergammaglobulinemia benigna, con una eritrosedimentación elevada, y niveles de colesterol disminuidos debido a la reducción en la cuantía de ácidos grasos libres. ¹¹	D

Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas, así como los hallazgos de anemia, leucopenia y trombocitopenia, además de un aumento en la concentración sérica de fosfatasa ácida (presumiblemente relacionada con la localización lisosomal de la glucosilceramida) son sugestivas de la enfermedad. Son importantes los antecedentes familiares del trastorno. ^{1,4,11}	D
---	---

Pruebas enzimáticas

La deficiencia de la actividad enzimática de la beta-glucosidasa ácida (glucosilceramida hidrolasa) puede analizarse en muestras de leucocitos sanguíneos, ¹⁰ plasma, cultivo de fibroblastos, biopsia de bazo. ⁹ sangre en papel filtro ⁴ que muestran valores bajos (generalmente inferiores al 15% de los controles). ^{3,4}	D
--	---

Diagnóstico histológico y citológico

El examen microscópico de la médula ósea puede mostrar células de Gaucher.⁴ La biopsia hepática debe demostrar la presencia de células de Gaucher en diferente grado de infiltración.

D

Pruebas de laboratorio y complementarias

Los estudios de laboratorio que deberán incluirse son: hemograma completo, pruebas de función hepática, electroforesis de proteínas, determinación de la velocidad de sedimentación globular, electrolitos, calcio y fósforo, fosfatasas alcalina y ácida. Dentro de los estudios de imagen se solicitarán radiografías de pulmón y serie ósea completa, TAC abdominal.^{2, 4, 12}

D

Diagnóstico prenatal de la enfermedad

Es posible, mediante el empleo de la ecografía que permite pesquisar tempranamente el compromiso hepatoesplénico y la aplicación de técnicas enzimáticas que determinan la actividad de la b-glucosidasa en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas.⁴

D

Estudios genéticos

Los estudios genéticos para definir los alelos anormales corroboran los resultados de los análisis de las células y/o la determinación de b-glucosidasa sérica.¹⁸ El estado de portador heterocigoto es posible identificarlo mediante estudio molecular y análisis de restricción enzimática; se recomienda el estudio a los hermanos de un paciente afectado con la enfermedad.¹⁴

D

La mutación N370S (Asn370Ser; un cambio de aspargina por serina en la posición 370 de la proteína) es la más frecuente en todo tipo de población y está asociada generalmente a la enfermedad de Gaucher no neuropática; la segunda mutación en frecuencia es la L444P (Leu444Pro; un cambio de leucina por prolina en la posición 444 de la proteína) que puede relacionarse con cualquiera de los tipos de Gaucher, pero más frecuentemente con los tipos neuropáticos.¹⁵

D

Manejo y tratamiento

Dosis de restitución enzimática

Gracias a la tecnología del ADN recombinante aprobada por la FDA, se dispone de la enzima **Imiglucerasa** para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I. La enzima **Imiglucerasa** (forma modificada de la b-glucosidasa ácida humana) se comercializa en viales de 5 mL que contienen 200 UI ó 400 UI del principio activo. La dosis inicial recomendada es 60 UI por kilogramo de peso en infusión intravenosa cada 15 días, para adultos y niños.⁴

D

<p>La Fundación Española de Enfermedades Lisosomales propone el siguiente esquema de dosificación denominado dosis altas y de baja frecuencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dosis altas o muy altas: consiste en la administración de 60 UI por kg de peso cada dos semanas, pudiendo incrementarse la dosis hasta 120 UI por kg de peso cada dos semanas. El régimen de 60 UI es ampliamente usado en Alemania y Estados Unidos⁴ 2. Dosis intermedias de 30 UI/kg cada 15 días adecuado para las formas no agresivas de la enfermedad; es la pauta de dosificación más común en España. 	D
--	---

Beneficios de la terapia de restitución enzimática (TRE)

<p>Los beneficios reportados con la administración de esta enzima son: disminución del cerebrósido almacenado, reducción del tamaño del bazo tras seis meses de tratamiento, mejora o resolución de la anemia y trombocitopenia, disminución de los dolores óseos a los tres meses de iniciado el tratamiento.^{1,3,4}</p>	C
<p>Luego de un período más prolongado de tratamiento se reporta disminución del tamaño hepático y, en niños, mejora en la estructura ósea y el crecimiento.⁴</p>	C

<p>Los objetivos terapéuticos esperados con la TRE se pueden resumir en la siguiente tabla:^{14,16}</p>	D
---	---

Tabla 1. Objetivos terapéuticos

Signo/ Síntoma	Efecto	Período de tiempo (meses)
Anemia	Incremento del nivel de Hb	12 a 24
Recuento plaquetario en pacientes esplenectomizados	Normalización del conteo	12
Recuento plaquetario	Aumenta 1,5 - 2 veces el reporte basal	12
Bazo intacto	Se normaliza	24
Hepatomegalia	Reducción del tamaño en un 20% a 30% Reducción del 30% al 50%	Antes de los 24 Antes de los 60
Esplenomegalia	Reducción del tamaño en un 30% a 50% Reducción del 50%-60%	Antes de los 12 Antes de los 60
Dolor óseo	Disminución	3
Mineralización ósea	Mejoría	Después de 12

Reacciones secundarias a la TRE

<p>La enzima semisintética posee un excelente perfil de tolerancia y pocos efectos secundarios entre los que se cuentan molestias locales en el punto de infusión, fiebre, escalofríos, urticaria, malestar abdominal, náuseas y/o vómitos que deberán ser controlados el momento de su aparición.^{1,11} En casos aislados, puede presentarse hipertensión pulmonar y dolor óseo como complicación de la TRE.⁴</p>	D
--	---

Indicaciones

Por su alto costo y la duración del tratamiento, las indicaciones de terapia sustitutiva deben ser precisas y considerar la existencia previa de una anemia moderada o grave, trombocitopenia con tendencia a la hemorragia, enfermedad ósea, pulmonar, hepato y/o esplenomegalia significativas o esplenectomía previa. ^{1,3}	C
La infusión temprana de la enzima exógena se recomienda a pacientes moderada o severamente enfermos, niños que desarrollen sintomatología antes de los cinco años, y pacientes menores de dos años con diagnóstico confirmado cuyos hermanos se encuentren afectados de enfermedad severa y progresiva. Se debe considerar la posibilidad de tratamiento en enfermos de cualquier edad con signos de progresión de la enfermedad aún sin deterioro. ^{1,16}	D
La FDA ha aprobado también el uso de Velaglucerasa alfa como alternativa de restitución enzimática para los pacientes con Enfermedad de Gaucher. Esta enzima se fabrica mediante la activación de genes en una línea celular humana, con una secuencia de aminoácidos exactamente igual a la de la enzima humana glucocerebrosidasa endógena. ¹³	D
La Velaglucerasa alfa se administra por infusión intravenosa cada 15 días durante una hora, en dosis de 60 unidades/kilogramo de peso corporal. Se puede ajustar la dosis del paciente en función de los objetivos terapéuticos. Su uso está indicado en la variante de Gaucher tipo I. Se puede administrar además a pacientes que con anterioridad hayan recibido el otro medicamento de sustitución enzimático (Imiglucerasa), según han demostrado los ensayos clínicos. ¹³	D

Criterios para suspensión del tratamiento enzimático

Efectos adversos mayores e intolerancia de la TRE. Enfermedades intercurrentes que afecten la calidad o esperanza de vida, de tal forma que el paciente no obtenga beneficio con la administración de la TRE. Solicitud expresa del paciente adulto en uso de sus facultades o de los representantes legales en el caso del paciente menor de edad. ⁵	D
--	---

Tratamiento complementario

Además de la administración de la enzima sustitutiva, deberá atenderse el compromiso medular, visceral y óseo individualizado; el manejo es integral y las valoraciones en el tercer nivel de atención por Hematología, Gastroenterología, Traumatología, Neurología, Oftalmología, Cardiología, Neumología, así como la realización de estudios complementarios y de especialidad se recomiendan al inicio de la enfermedad y en forma periódica. ⁴	D
---	---

Seguimiento

En el siguiente cuadro, se resume las recomendaciones de evaluación inicial y seguimiento de pacientes con Enfermedad de Gaucher. ^{16, 18}	D
---	---

Tabla 2. Evaluación inicial y seguimiento

Parámetros	Evaluación basal	Pacientes sin TRE	Pacientes con TRE		
			Sin lograr objetivos terapéuticos	Objetivos alcanzados	Modificación dosis Morbilidad
Examen físico	X	cada 6 meses	cada 3 meses	cada 12/24 meses	X
BH, VES, calcio, fósforo	X	cada 6 meses	cada 3 meses	cada 12/24 meses	X
AST, ALT, fosfatasas	X	cada 6 meses	cada 3 meses	cada 12/24 meses	X
EKG y ecocardiograma	X	cada año	cada 12 meses	cada 12/24 meses	X
Rx simple de tórax, columna y huesos largos	X	cada año/24 meses	cada 12 meses	cada 12/24 meses	X
Densitometría ósea	X	cada 24 meses	cada 24 meses	cada 24 meses	X
Eco o TAC de abdomen	X	cada 24 meses	cada 12 meses	cada año	X
RMN columna y fémur	X	cada 24 meses	cada 24 meses	cada 24 meses	X
Examen neurológico	X	cada 6 meses	cada 12 meses	cada año	X

Asesoría genética

La Enfermedad de Gaucher es autosómica recesiva por lo cual el riesgo de recurrencia en una pareja que ha tenido un niño con la enfermedad es del 25% en cada nuevo embarazo. En la asesoría genética debe informarse sobre la detección de los posibles portadores heterocigotos en la familia y la posibilidad del diagnóstico prenatal. ⁴	D
---	---

Pruebas de anticuerpos

Se recomienda vigilar los niveles de anticuerpos anti enzima exógena en todos los pacientes que reciben TRE. La periodicidad indicada es la que sigue: cada seis meses los dos primeros años y posteriormente una determinación sérica anual	✓/R
--	-----

<p>Para sopesar la efectividad del tratamiento de restitución enzimática, se evaluará anualmente los objetivos terapéuticos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En niños, si se cumplen los objetivos terapéuticos, se mantendrá la dosis de 60 UI /kg de peso cada dos semanas hasta que finalice el crecimiento pondoestatural. (cierre de los núcleos de crecimiento). 2. En los adultos, si se cumplen los objetivos del tratamiento, puede reducirse la dosis de la TRE al 50%. 3. Si, tanto en niños como adultos, no se cumplen los objetivos terapéuticos, debe mantenerse la dosis indicada y se referirá el caso a Hematología para su revaloración.^{14, 16, 17} 	D
---	---

Los niveles séricos de quitotriosidasa son un excelente marcador de la evolución clínica. Su disminución se presenta cuando mejora la condición del paciente y su aumento es previo a la aparición de las citopenias, normalizándose al aumentar la dosis terapéutica de la enzima sustitutiva. ^{2,4}	D
--	---

Temas prioritarios de investigación futura

Tratamientos intratecales con enzima sustitutiva, capaces de penetrar en la barrera hematoencefálica para evitar el daño neurológico.	✓/R
Relación entre el metabolismo de la glucosa y glicoesfingolípidos. Los esfingolípidos pueden estar involucrados en la inducción a la resistencia de la insulina. ¹⁹	✓/R
Estudios epidemiológicos de incidencia y prevalencia.	✓/R

Monitoreo de calidad

El equipo de Mejoramiento Continuo de la Calidad debe aplicar los estándares, indicadores e instrumentos para medir la calidad del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Abreviaturas:

- GC: glucocerebrosidasa
TAC: tomografía axial computarizada
RMN: resonancia magnética
FDA: Food and Drug Administration
TRE: terapia de restitución enzimática.

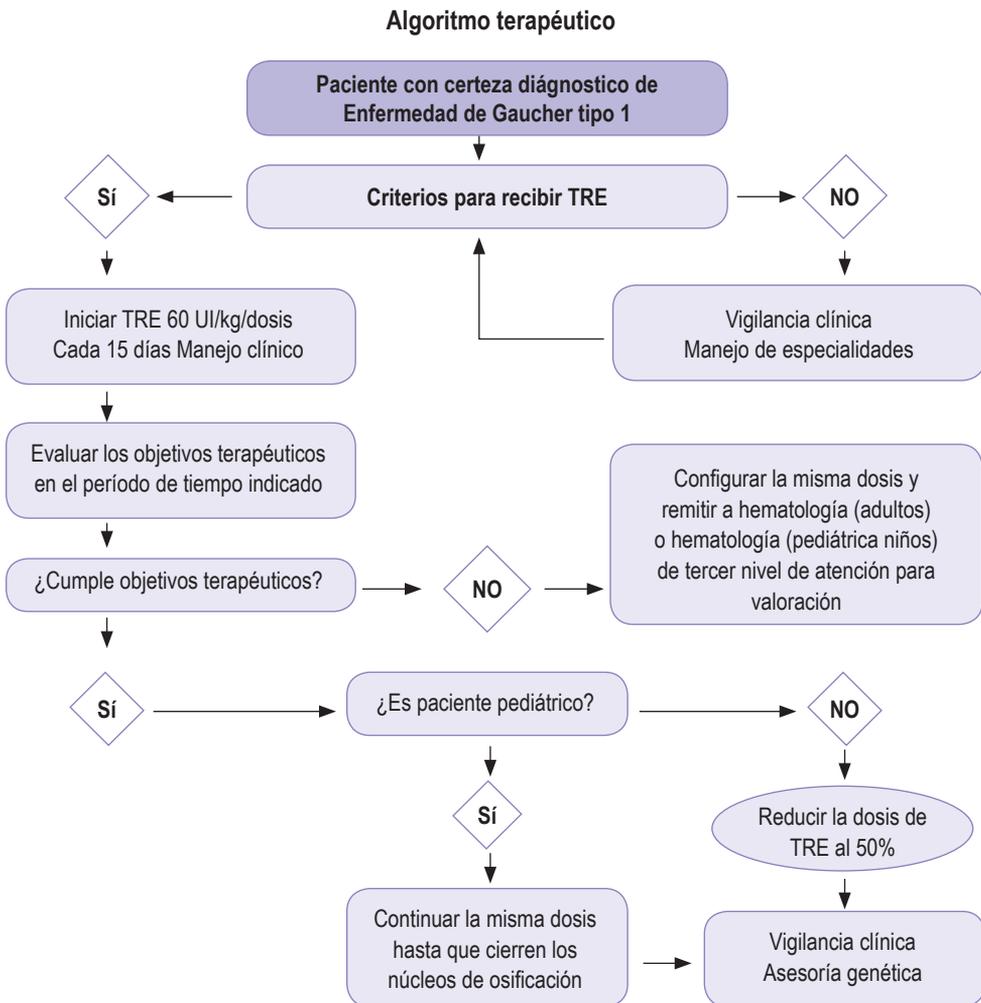
Referencias:

1. Donato A. Enfermedad de Gaucher. Salud y Sociedad. 2007 May. Available from www.salud.bioetica.org/gaucher.htm
2. Alentado Morell N, Escrig Fernández R, Dalmau Serra J. Enfermedad de Gaucher tipo I: 10 años de experiencia en el tratamiento enzimático sustitutivo. Acta Pediatr Esp. 2005; 63: 373-376.
3. OMIM [homepage on internet]. Enfermedad de Gaucher tipo I. Baltimore: Johns Hopkins University; c 1996-2014. Available from www.omim.org/entry/230800

4. Instituto Mexicano de Seguridad Social. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher tipo I. Guías de Práctica Clínica. México: Gobierno Federal; 2011.
5. Choy FY. Intrafamilial clinical variability of type 1 Gaucher disease in a French-Canadian family. *J Med Genet.* 1988 May; 25 (5): 322-5.
6. Chabás A, Cormand B, Grinberg D, Burguera JM, Balcells S, Merino JL. Unusual expression of Gaucher's disease: cardiovascular calcifications in three sibs homozygous for the D409H mutation. *J Med Genet.* 1995 Sep; 32 (9): 740-2.
7. Ross DJ, Spira S, Buchbinder NA. Gaucher cells in pulmonary-capillary blood in association with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997 Jan 30; 336 (5): 379-81.
8. Wang TJ, Chen MS, Shih YF, Hwu WL, Lai MY. Fundus abnormalities in a patient with type I Gaucher's disease with 12-year follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2005 Feb; 139 (2): 359-62.
9. Pentchev PG, Neumeyer B, Svennerholm L, Groth CG, Brady RO. Immunological and catalytic quantitation of splenic glucocerebrosidase from the three clinical forms of Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 1983 Jul; 35 (4): 621-8.
10. Raghavan SS, Topol J, Kolodny EH. Leukocyte beta-glucosidase in homozygotes and heterozygotes for Gaucher disease. *Am J Hum Genet.* 1980 Mar; 32 (2): 158-73.
11. Llorca I, Noguera O. Enfermedad de Gaucher: a propósito de un caso. *Rev Diagn Biol.* 2002 Jul-Sep; 51 (3).
12. Orpha.net [homepage on internet]. Enfermedad de Gaucher tipo I [updated 2006 Oct]. París: Orphanet INSERM US14 c-2014.
13. Farmanew [homepage on internet]. La Agencia Europea del Medicamento aprueba VPRIV® (Velaglucerasa Alfa) de Shire indicado en la enfermedad de Gaucher Tipo I [updated 2010 Sep 1]. Barcelona: Ediciones Farmavet, S.L.
14. Franco-Ornelas S; Grupo de Expertos en Enfermedad de Gaucher. [Mexican consensus on Gaucher's disease]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010 Mar-Apr; 48(2):167-86.
15. Deegan PB, Pavlova E, Tindall J, Stein PE, Bearcroft P, Mehta A. Osseous manifestations of adult Gaucher disease in the era of enzyme replacement therapy. *Medicine (Baltimore).* 2011 Jan; 90(1):52-60.
16. Foro Español de Enfermedades Lisosomales [homepage on internet]. Actualización en Enfermedad de Gaucher [updated 2008]. Madrid: Fundación Genzyme.
17. American Medical Association [homepage on internet]. Clinical UM Guidelines. Pharmacotherapy for Gaucher Disease [guidelines online updated 2013 Sep 05]. Estados Unidos: Copyright de Anthem Insurance Companies, Inc. c 2005 – 2013. Available from www.anthem.com/medicalpolicies/guidelines/gl_pw_a048620.htm
18. Pastores G, Hughes D. Gaucher Disease. In Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan C, Fong C, Smith R, et al. (ed.). *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2014. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>
19. Langeveld M, Ghauharali KJ, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JE, Hollak CE, et al. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 93 (3): 845-51.

20. Colombo M, Cornejo V, Raimann E. Errores innatos en el metabolismo del niño. Tercera edición. Santiago de Chile: Editorial Universitaria; 2003.
21. Saudubray JM, Van den Beghe G, Walter J (eds.). Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment. Berlin: Springer; 2012.
22. Hoffmann G, Zschocke J, Nyhan W. Inherited Metabolic Diseases: A Clinical Approach. Berlín: Springer; 2010.

Anexo 1



Anexo 2

Nivel de evidencia y grados de recomendación

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).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia 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. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

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 de 1 a 4 y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría	Fuerza de la recomendación
1 a	Evidencia para metaanálisis de los estudios clínicos aleatorios
1 b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio
2 a	Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad
2 b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte
3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
4	Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas
Categoría	Fuerza de la recomendación
A	Directamente basada en evidencia categoría 1
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2
D	Directamente basadas en evidencia categoría 4 o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3

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

Anexo 3

Medicamentos avalados por esta GPC

Imiglucerasa

ATC	A16AB02
Forma farmacéutica y concentración	Polvo para solución para perfusión 200 U y 400 U
Presentación	Caja x 1 vial
Indicación avalada en esta guía	Enfermedad de Gaucher tipo I. La imiglucerasa está indicada para la terapia de reemplazo a largo plazo de pacientes pediátricos y adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I que cause al menos alguno de los siguientes síntomas: anemia, trombocitopenia, enfermedad ósea, hepatomegalia o esplenomegalia.
Mecanismo de acción	La imiglucerasa es un análogo de la enzima humana beta-glucocerebrosidasa, producida por tecnología de ADN recombinante. La beta-glucocerebrosidasa es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.
Dosis	Una dosis típicas es 2,5U/kg cada dos semanas, hasta un máximo de 60 U/kg una vez cada dos semanas, y la seguridad se estableció para niños de dos años o más
Precauciones	En menos del 1% de la población tratada con imiglucerasa se desarrolla hipertensión pulmonar o neumonía. Ambas complicaciones también se observan en pacientes con Enfermedad de Gaucher y no hay una relación causal definida entre la medicación y estos eventos. Los pacientes con síntomas pulmonares sin fiebre deben ser evaluados para descartar hipertensión pulmonar. El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento sobre la Enfermedad de Gaucher. Se debe tener precaución en pacientes que van a ser tratados con imiglucerasa que recibieron alglucerasa y exhibieron reacciones de hipersensibilidad o anticuerpos. La imiglucerasa se puede utilizar con seguridad en pacientes pediátricos mayores de dos años de edad.
Contraindicaciones	Ninguna conocida. En caso de hipersensibilidad a la imiglucerasa se debe reiniciarla con cautela. Aproximadamente, 15% de los pacientes tratados con imiglucerasa desarrollan anticuerpos tipo IgG contra la enzima. De estos, aproximadamente la mitad desarrollan formas de hipersensibilidad. Las reacciones anafilactoides han sido descritas en menos del 1% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes, se puede reiniciar el tratamiento con premedicación con antihistamínicos con o sin corticosteroides.

Efectos adversos	<p>El 13,8% de los pacientes experimentan una reacción adversa. Dolor, prurito, urencia, edema o absceso estéril en el sitio de la venopunción. Cada uno de estos síntomas ocurre en menos del 1% de los pacientes. Se observan reacciones de hipersensibilidad en 6,6% de los pacientes tratados que incluyen: prurito, <i>flushing</i>, urticaria, angioedema, dolor precordial, síntomas respiratorios, cianosis e hipotensión. Reacciones anafilactoides ocurren en menos del 1,5%. Como ya se mencionó, la premedicación con antihistamínicos con o sin esteroides permite reiniciar el tratamiento en la inmensa mayoría de los pacientes. Otras reacciones se observan en el 6,5% de los pacientes e incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea, exantema, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareo, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos ocurre en menos del 1,5% de los pacientes.</p> <p>Los eventos adversos más comunes en menores de 12 años incluyen: disnea, fiebre, náuseas, <i>flushing</i>, vómito y tos. En personas mayores, los efectos más comunes son: cefalea, prurito y exantema.</p> <p>No se ha reportado toxicidad por sobredosis de hasta 240 U/kg cada dos semanas.</p>
Uso en embarazo	<p>Los efectos carcinogénicos, teratogénicos, en la fertilidad y mutagénicos de la imiglucerasa son desconocidos. Se clasifica como Categoría C durante el embarazo: se debe sopesar cuidadosamente el riesgo y el beneficio antes de utilizarlo durante el embarazo.</p>
Uso en lactancia	<p>Tampoco es conocido si la imiglucerasa es excretado por la leche materna y se recomienda precaución en la administración durante la lactancia.</p>

Velaglucerasa alfa

ATC	A16AB10
Forma farmacéutica y concentración	Polvo para solución para perfusión 200 U y 400 U
Presentación	Caja x 1 vial
Indicación avalada en esta guía	Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en Enfermedad de Gaucher tipo I.
Mecanismo de acción	<p>La velaglucerasa alfa es una copia de esa enzima que se produce mediante un método conocido como "tecnología del ADN recombinante": la enzima es producida al activar un gen en una célula humana que le permite producir la enzima. La velaglucerasa alfa sustituye a la enzima que falta en la Enfermedad de Gaucher ayudando a descomponer el glucocerebrósido y deteniendo su acumulación en el organismo.</p>
Dosis	<p>Perfusión I.V. 60 min a través de filtro de 0,22 µm. Recomendada: 60 unidades/kg/2 sem (1 unidad actividad enzimática=cantidad de enzima necesaria para convertir 1 µmol p-nitrofenil β-D-glucopiranosido en p-nitrofenol por min a 37°C). Ajustar individualmente. Supervisión por médico experimentado.</p>

Precauciones	Posibles reacciones de hipersensibilidad (disponer de rápida atención médica). Antecedente de hipersensibilidad a terapias de sustitución enzimática. Reacciones relacionadas con perfusión: reducir velocidad, tratar con antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides, y/o suspender y reanudar con mayor tiempo de perfusión; prevención con tto. previo (antihistamínicos y/o corticosteroides) cuando se requiera tto. sintomático; posible relación con anticuerpos (realizar pruebas de detección de anticuerpos si es severa y si falta o pérdida de efecto).
Contraindicaciones	Reacción alérgica severa.
Efectos adversos	Cefalea, mareos, dolor óseo y de espalda, artralgia, reacción relacionada con perfusión, astenia/fatiga, pirexia/aumento de temperatura corporal, hipersensibilidad, taquicardia, hiper e hipotensión, rubor, dolor abdominal/dolor en zona superior del abdomen, náuseas, erupción, urticaria, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, + anticuerpos neutralizantes.
Uso en embarazo	Sin datos en embarazo, estudios en animales no sugieren efecto dañino.
Uso en lactancia	No hay datos provenientes de estudios en mujeres en período de lactancia. Se desconoce si la velaglucerasa alfa se excreta en la leche materna. Como muchos principios activos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución en mujeres en período de lactancia.



ISBN 978-9942-07-547-5



9 789942 075475

