

# HERRAMIENTA TÉCNICA

PARA LA GESTIÓN DEL RIESGO DIRIGIDA  
A PROFESIONALES DE LA SALUD  
INVOLUCRADOS EN LA SOSPECHA, EL  
DIAGNÓSTICO Y EL SEGUIMIENTO DE  
LAS PERSONAS CON

# enfermedad de Gaucher

SEPTIEMBRE DE 2022



**CUENTA DE ALTO COSTO**

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

**Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con enfermedad de Gaucher**

**Sociedades científicas que apoyaron el desarrollo de esta herramienta técnica:**

Asociación Colombiana de médicos genetistas (ACMGEN).

Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI).

Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SCCOTT).

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación - Minciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

La Cuenta de Alto Costo (CAC), es un organismo técnico no gubernamental del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia creado mediante el Decreto 2699 de 2007. Su misión es promover la gestión del riesgo, la generación de resultados en salud y la gestión del conocimiento, mediante la articulación de diferentes actores del SSGSS para disminuir la tendencia de los eventos de alto costo, estabilizar la variabilidad en sus manejos, asegurar la calidad técnico-científica y disminuir el impacto de la carga de enfermedad actual, mediante diversos mecanismos.

**Cuenta de Alto Costo**  
**Junta directiva**

**Presidente**

Mauricio Serra Tamayo  
Compensar EPS

Juan Pablo Rueda Sánchez  
Sanitas EPS

Beda Margarita Suárez  
Anas Wayuu EPS Indígena

José Joaquín Cortés  
Cajacopi Atlántico EPS

Jaime González Montaña  
Coosalud EPS

José Fernando Cardona  
Nueva EPS

Justo Jesús Paz Wilches  
Mutual SER EPS

## **Cuenta de Alto Costo**

Lizbeth Acuña Merchán  
Directora Ejecutiva

### **Coordinadores técnicos y equipos de trabajo de las coordinaciones de la Cuenta de Alto Costo:**

María Teresa Daza  
Coordinadora de Auditoría

Juliana Alexandra Hernández Vargas  
Coordinadora de Gestión del Conocimiento

Luis Alberto Soler  
Coordinador de Gestión del Riesgo

Ana María Valbuena García  
Coordinadora de Innovación, Investigación y Desarrollo

Fernando Valderrama  
Coordinador de Gestión de la Tecnología y Gestión de la Información

## **Cuenta de Alto Costo** **Comité editorial**

Lizbeth Acuña Merchán  
Presidenta

Juliana Alexandra Hernández Vargas  
Secretaria

Luis Alberto Soler  
Vocal

Fernando Valderrama  
Vocal

María Teresa Daza  
Vocal

Ana María Valbuena García  
Vocal

Liliana Barbosa Vaca  
Vocal

Luisa Giraldo  
Vocal

Corrección de estilo, diseño y diagramación:

Alejandro Niño Bogoya - Unidad de Comunicación y Difusión

Angie Tatiana Silva Salamanca - Unidad de Comunicación y Difusión

## Grupo desarrollador

### Juan Camilo Martínez Molina

Médico y cirujano, MSc (c) en Epidemiología clínica, Investigador de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### Ani Julieth Cortés Muñoz

Bacterióloga y laboratorista clínico, MsC Epidemiología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### Adriana Linares Ballesteros

Médica cirujana. Especialista en pediatría, en oncohematología pediátrica y en bioética. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### María Helena Solano Trujillo

Médica cirujana. Especialista en Medicina interna y hematología. Jefe del Departamento Médico del Hospital San José. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### Verónica Botero Osorio

Médica cirujana. Especialista en pediatría, especialista en gastroenterología y hepatología. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### Daniel F. Patiño Lugo

Ingeniero biomédico. MSc, PhD. Profesor e investigador de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.

### Iván D. Flórez

Médico Pediatra, Magíster en Epidemiología clínica, PhD en Métodos de Investigación en Salud. Profesor Asociado, Universidad de Antioquia; Pediatra Clínica Las Américas, Medellín; Profesor Asistente, McMaster University, Canadá. Instituto de Evaluación tecnológica de Salud - IETS.



## Miembros del panel de expertos

### Lissete Cabarcas Castro

Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias. Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI.

### Martha Cecilia Piñeros Fernández

Médica cirujana. Especialista en neurología infantil y en epidemiología. Máster en enfermedades raras y en enfermedades metabólicas hereditarias. Miembro Junta Directiva de Asociación Colombiana de Neurología Infantil - ASCONI.

### Ignacio Manuel Zarante Montoya

Médico cirujano. Magíster en biología con énfasis en genética. Doctor en ciencias biológicas. Coordinador Programa de Vigilancia y seguimiento de niños con Defectos Congénitos, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Presidente Asociación Colombiana de Médicos Genetistas - ACMGEN.

### Fernando Suárez Obando

Médico cirujano. Especialista en genética médica y en bioética. Magíster en epidemiología clínica y Magíster en bioinformática e informática médica. Doctorando en epidemiología clínica. Director del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana. Asociación Colombiana de Médicos Genetistas - ACMGEN.

### Sergio Alejandro Nossa Almanza

Médico cirujano. Especialista en Ortopedia y Traumatología y en Ortopedia Infantil. Sociedad Colombiana de Cirugía ortopédica y traumatología - SCCOT.

### Alejandro Uribe

Médico cirujano. Especialista en Ortopedia y Traumatología y en Ortopedia y Traumatología Pediátrica. Universidad de Antioquia.

## Aprobó

### Adriana Robayo

Médica cirujana, Esp. Medicina interna, Esp. Nefrología, Esp. Economía social, Esp. Gerencia de la salud pública, Esp. Gerencia de la salud ocupacional, Esp. Epidemiología, Epidemióloga de campo FETP - Colombia. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

### Luz Mery Barragán

Abogada, Esp. en Derecho comercial, Esp. en Derecho informático y nuevas tecnologías, Esp. en Derecho administrativo, M.Sc. en Comercio internacional, M.Sc. en Protección de Datos. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

## **Agradecimientos**

Juan Camilo Vargas González

Médico, Especialista en Neurología clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud - IETS.

## **Entidad que solicitó la herramienta técnica**

Cuenta de Alto Costo - CAC

## **Fuentes de financiación**

Contrato No. 001021 CAC - IETS

## **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta herramienta técnica.

## **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de esta herramienta técnica, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## **Derechos de autor**

La Cuenta de Alto Costo - CAC se reserva en su totalidad los derechos patrimoniales de autor de la presente obra, así como de los derechos de propiedad intelectual de las obras derivadas de la misma, de conformidad con el contrato suscrito entre las partes.

A su vez, los autores y/o creadores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS -, que intervinieron en la realización de la presente obra mantienen los derechos morales de autor, que les corresponden en apego a la Ley 23 de 1982 y la Decisión 351 de 1993 de la Comunidad Andina de Naciones.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de éste sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito por parte de la Cuenta de Alto Costo - CAC y del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

## **Limitaciones del panel de expertos**

Se debe tener en cuenta que el panel de expertos fue planteado con el propósito de garantizar la representatividad de los expertos temáticos interesados en el desarrollo de este informe técnico, sin embargo, es necesario aclarar que el panel no recoge la totalidad de las opiniones de los expertos a nivel nacional.

## **Actualización de la herramienta técnica**

De acuerdo con la opinión de los expertos que participaron en la elaboración de esta herramienta técnica, en los próximos años se publicarán nuevos estudios en el tema, de tal forma que, las indicaciones deberían actualizarse en los próximos tres años, o antes en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen significativamente las indicaciones o su implementación.

## CUENTA DE ALTO COSTO

Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo

ISBN: en trámite

Bogotá D.C., Colombia, septiembre 2022

© Todos los derechos reservados

**Citación sugerida:** Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con enfermedad de Gaucher; Bogotá, D. C. 2022.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este libro sin autorización escrita de la Cuenta de Alto Costo

## Tabla de contenido

<b>Lista de abreviaturas y siglas .....</b>	<b>14</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>15</b>
1.1 Antecedentes .....	15
1.2 Justificación de la herramienta técnica.....	15
1.3 Objetivos.....	15
1.3.1 Objetivo general.....	15
1.4 Alcance.....	16
<b>2. Descripción de la condición de salud .....</b>	<b>16</b>
2.1 Epidemiología de la enfermedad de Gaucher.....	17
2.2 Clasificación de la enfermedad de Gaucher.....	17
<b>3. Metodología .....</b>	<b>18</b>
3.1 Conformación del grupo desarrollador.....	18
3.2 Construcción de preguntas orientadoras .....	18
3.2.1 Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras.....	18
3.2.2 Preguntas orientadoras.....	19
3.3 Búsqueda y síntesis de la literatura .....	20
3.3.1 Criterios de elegibilidad de la literatura .....	20
3.3.2 Tamización de referencias y selección de documentos.....	21
3.3.3 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos .....	22
3.3.4 Extracción de información .....	22
3.4 Consenso de Expertos .....	22
3.4.1 Metodología del Consenso .....	22
3.4.2 Desarrollo del consenso de expertos.....	22
<b>4. Resultados.....</b>	<b>24</b>
4.1 Búsqueda y síntesis de la literatura.....	24
4.1.1 Tamización de referencias y selección de documentos.....	24
4.1.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos.....	24
4.1.3 Extracción de información .....	26
4.1.4 Síntesis de evidencia .....	27
4.2 Consenso de expertos y definición de recomendaciones .....	29
4.2.1 Pregunta 1 ¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher?.....	30
4.2.2 Pregunta 2 ¿Qué exámenes de primera línea se deben solicitar para el paciente con sospecha de enfermedad de Gaucher?.....	31

4.2.3 Pregunta 3 ¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher? .....	32
4.2.4 Pregunta 4 ¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes? .....	33
4.2.5 Pregunta 5 ¿Cuáles son los criterios para inicio de tratamiento terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio? .....	34
4.2.6 Pregunta 6 ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de la enfermedad? .....	36
4.2.7 Pregunta 7 ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con qué periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento?.....	39
<b>5. Recomendaciones.....</b>	<b>41</b>
5.1 Pregunta 1 ¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher? .....	41
5.2 Pregunta 3 ¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher? .....	41
5.3 Pregunta 4 ¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes? .....	41
5.4 Pregunta 5 ¿Cuáles son los criterios para inicio de tratamiento de terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio? .....	42
5.5 Pregunta 6 ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de manejo de la enfermedad? .....	42
5.6 Pregunta 7 ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con que periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento? .....	44
<b>6. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>45</b>
<b>7. Anexos.....</b>	<b>49</b>
Anexo 1. Proceso de participación: panel para definición del alcance de las recomendaciones para la enfermedad de Gaucher.....	49
Anexo 2. Términos y bitácoras de búsqueda .....	53
Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia.....	63
Anexo 4. Listado de documentos incluidos y excluidos .....	66
Anexo 5. Evaluación de calidad de los estudios incluidos .....	76
Anexo 6. Informe de Segundo panel Generación y alcance de recomendaciones de orientación clínica para la enfermedad de Gaucher .....	80
Anexo 7. Resultados de votaciones y discusiones del consenso de expertos para la definición de recomendaciones. ....	84

## Lista de abreviaturas y siglas

- CADTH:** *Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health* (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud).
- EG:** Enfermedad de Gaucher.
- GBA:** Glucocerebrosidasa.
- GPC:** Guía de práctica clínica.
- IC95%:** Intervalo de confianza al 95%.
- LR+:** Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) cuando la prueba es positiva.
- LR-:** Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) cuando la prueba es negativa.
- MSPS:** Ministerio de Salud y Protección Social.
- PRISMA:** *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Ítems de reporte preferidos en revisiones sistemáticas y meta-análisis).
- RSL:** Revisión sistemática de la literatura.
- RNEH:** Registro Nacional de Enfermedades Huérfanas.
- TRE:** Terapia de reemplazo enzimático.
- TRS:** Terapia de reducción de sustrato.

## 1. Introducción

### 1.1 Antecedentes

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad causada por una mutación del gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa, lo que lleva a una disminución de su actividad. (1). Si bien la EG es considerada como la enfermedad de depósito lisosomal más frecuente, es una enfermedad huérfana (1), como está definida en la Ley 1392 de 2010 (2) y de la Ley 1438 de 2011 (3). De acuerdo el Registro Nacional de Enfermedades Huérfanas (RNEH), suministrado por la Dirección de Epidemiología y demografía del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), con corte a 17 de febrero de 2022, existen 211 pacientes (el 94,79% registrados como vivos) con esta enfermedad en Colombia, de estos 190 (90,05%) corresponden a EG tipo 1, 9 (4,26%) tipo 2 y 12 tipo 3 (5,69%) (4).

Según la Resolución 2048 de 2015 MSPS (6), la EG está incluida en el listado de enfermedades huérfanas con códigos 811 a 815 (2) y por la Ley 1751 de 2015 (7), razón por la cual, son considerados sujetos de especial protección. De igual forma, según la Ley 1392 de 2010 (2), los pacientes con esta enfermedad deben ser atendidos en centros de diagnóstico y tratamiento y servicios farmacéuticos diseñados para la atención de estos, reglamentados según la Resolución 651 de 2018 del MSPS (8).

### 1.2 Justificación de la herramienta técnica

Las enfermedades huérfanas son un desafío diagnóstico y terapéutico para los profesionales de la salud involucrados en su atención. Igualmente, representan una carga importante para las personas que las sufren, sus cuidadores, familias y la comunidad que los rodea. Los pacientes con enfermedades huérfanas se enfrentan a retrasos importantes en el diagnóstico, alternativas terapéuticas escasas y pocos esquemas de rehabilitación disponibles para el manejo integral de su enfermedad. La baja prevalencia y el desconocimiento de estas enfermedades, incluyendo la EG, implica que los diferentes actores en los sistemas de salud no las sospechen, ni tengan indicaciones claras para el inicio y monitorización del tratamiento una vez son diagnosticadas.

En el caso de los pacientes con EG, se han reportado retrasos en el diagnóstico de  $48,7 \pm 123,6$  meses desde el inicio de los síntomas en Estados Unidos. Esto se debe en parte al desconocimiento de la enfermedad, relacionado con su baja prevalencia (9), acarreamo consecuencias como aumento de complicaciones, necesidad de tratamientos adicionales y secuelas permanentes en los pacientes con esta enfermedad (9,10).

Contar con herramientas técnicas para la sospecha, diagnóstico y seguimiento de pacientes con EG, permitirá estandarizar la práctica clínica promoviendo la atención integral de estos pacientes, al igual que un uso racional de diferentes tecnologías en salud implicadas en la atención clínica, permitiendo que los profesionales de salud y entidades administradoras de planes de beneficios relacionados con el manejo integral de estos pacientes, tengan acceso a las mejores prácticas vigentes y realizar un abordaje clínico estándar.

Además, estos documentos permitirán contar con herramientas útiles para la identificación temprana de los pacientes con EG, con el fin de intentar disminuir las complicaciones relacionadas con el retraso en el diagnóstico e iniciar de manera temprana el abordaje terapéutico necesario. Igualmente orientará el flujo de atención de los pacientes en el sistema de salud con el fin de recibir una atención oportuna, impactando en desenlaces relevantes para los pacientes, sus cuidadores, el personal de la salud y el sistema de salud, y a su vez le sean reconocidos sus derechos como personas con enfermedades huérfanas.

Estas herramientas técnicas responden a la obligación que tiene el gobierno nacional en cuanto debe establecer guías de atención para identificar directrices, criterios y procedimientos de diagnóstico y tratamiento para estos pacientes, tal y como se indica en el Artículo 6 de la Ley 1392 de 2010 (2).

### 1.3 Objetivos

#### 1.3.1 Objetivo general

Desarrollar un documento que contenga recomendaciones de orientación clínica para abordar la sospecha, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher (EG) en Colombia.



### 1.3.1.1 Objetivos específicos

- Orientar la sospecha y confirmación de los pacientes colombianos con EG.
- Definir qué profesionales de la salud deben estar involucrados y en qué nivel de atención debe realizarse el manejo clínico de pacientes colombianos con EG.
- Definir cuáles son los criterios para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático, dosis e intervalos recomendados de administración en pacientes con EG.
- Orientar las metas terapéuticas y exámenes de seguimiento en el manejo de pacientes con EG.

## 1.4 Alcance

El desarrollo de esta herramienta técnica busca consolidar y difundir las acciones o indicaciones a implementar frente a una situación de salud específica, teniendo como fundamento las mejores recomendaciones, experiencias y evidencia disponibles.

**Aspectos abordados en la herramienta técnica:** este documento abarca aspectos relacionados con el abordaje de manifestaciones clínicas, criterios de sospecha de la enfermedad, aproximación diagnóstica, personal involucrado en el manejo, criterios de inicio del tratamiento, metas terapéuticas y seguimiento de los pacientes con EG.

**Población objeto:** niños y adultos con sospecha o diagnóstico de EG (tipo 1, 2 y 3), sin distinción de género, raza o creencias religiosas y que habiten en el territorio colombiano.

**Usuarios de la herramienta técnica:** este documento está dirigido a profesionales médicos en servicios de medicina general y especialidades como: neurología, neuropediatría, pediatría general, genética clínica, hematología, hematología pediátrica, ortopedia, ortopedia infantil, gastroenterología y gastroenterología pediátrica, que atienden a pacientes con sospecha y diagnóstico de EG.

Esta herramienta no abordará los siguientes aspectos:

- Aspectos relacionados con cobertura y financiación.
- Indicaciones dirigidas a pacientes.
- Manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento.

## 2. Descripción de la condición de salud

La EG es una enfermedad huérfana, de tipo autosómica recesiva, identificada inicialmente en 1882, llevando el nombre del médico Phillipe Gaucher quien fue el primero en reportar un caso en una mujer con esplenomegalia (1,11).

Esta enfermedad está causada por mutaciones del gen que codifica la enzima glucocerebrosidasa (GBA), llevando a la acumulación de glucosilceramida (también llamada glucocerebrósido) en macrófagos. En una pequeña proporción de pacientes, no hay una mutación en la glucocerebrosidasa sino en la proteína saposina C que hace parte del metabolismo de la glucosilceramida (12). Los macrófagos con glucosilceramida se acumulan en órganos como el hígado, bazo y médula ósea causando diferentes manifestaciones clínicas (12 - 14).

Se reconocen más de 200 mutaciones en el gen GBA, que se encuentra en el cromosoma 1q21. La mayor parte de estas mutaciones son sustituciones en nucleótidos (1, 12 - 14). La mutación más común identificada es la N370S, que es una mutación sin sentido que lleva a una actividad mínima de la enzima. Si bien algunas mutaciones se han asociado a diferentes tipos de la enfermedad, el genotipo no condiciona el fenotipo de la EG. Las mutaciones descritas llevan a una acción defectuosa de esta enzima que se encarga del metabolismo de la glucosilceramida. Al no haber metabolismo de esta molécula, esta se acumula principalmente en macrófagos y células de linaje monocítico de órganos como bazo, hígado, cerebro, pulmones, piel, riñones, conjuntiva y corazón (12,13).



La acumulación de esta molécula en las células produce las llamadas células de Gaucher. Estas células tienen una apariencia característica de papel arrugado que corresponden al depósito de glucosilceramida en los lisosomas (14,15). En la médula ósea, estas células se depositan y producen un aumento del tamaño de esta, llevando a oclusión y compresión vascular que pueden conducir a infartos óseos y aumento de la presión intramedular, que a su vez puede resultar en osteonecrosis. De igual manera, esta acumulación, puede generar la activación de los macrófagos y por tanto la liberación de factores proinflamatorios que aumentan la posibilidad de resorción ósea, fibrosis, infartos y necrosis en diferentes tejidos donde se depositan (12,13).

## 2.1 Epidemiología de la enfermedad de Gaucher

La EG, es una enfermedad rara, con una mayor prevalencia en personas de ascendencia judía asquenazí (16). Se ha calculado una incidencia entre 1 en 40.000 a 1 en 60.000 nacimientos en población general (12,14), dato que puede variar, una revisión realizada por Nalynsky et al 2017, encontró una incidencia que oscila entre 0,39 y 5,8 por cada 100.000 personas (16 – 18) con una prevalencia de EG tipo 1 de 0,33 a 1,75 por 100.000 habitantes (16); en Estados Unidos, se calculó una incidencia de 1 en 43.959 y de 1 en 43.701 nacimientos en las primeras cohortes de tamización del estado de Illinois (en los años 2014 a 2016) y del estado de Missouri (en el año 2013), respectivamente (19,20). La revisión de Nalynsky encontró que, al ser una enfermedad genética de tipo autosómica recesiva, los principales factores de riesgo son el antecedente familiar de la enfermedad y la consanguineidad de los padres.

## 2.2 Clasificación de la enfermedad de Gaucher

Se reconocen tres tipos de la EG, estos dependen del compromiso de diferentes órganos y de las manifestaciones clínicas. La EG tipo 1 (ORPHA77259, código 813 según la Resolución 2048) es la más común (90-95% de los casos), se caracteriza por la presencia de trastornos óseos que incluyen manifestaciones como dolor óseo agudo y crónico, osteopenia, osteoporosis, fatiga, esplenomegalia, hepatomegalia, trombocitopenia, entre otros y por la ausencia de compromiso del sistema nervioso (12,14).

La EG tipo 2 (ORPHA77260, código 814 según la Resolución 2048) corresponde a menos del 5% de los casos y se presenta con compromiso neurológico importante desde temprana edad, con la triada de opistótono (posición en forma de C con la cabeza y los pies hacia atrás por contracción muscular sostenida), signos bulbares y parálisis oculomotora; adicionalmente pueden presentar epilepsia y hepatoesplenomegalia. Este tipo no tiene compromiso óseo y la muerte es temprana entre los 2 a 4 años (12).

La EG tipo 3 (ORPHA77261, código 815 según la Resolución 2048) representa un 5% de los pacientes, se caracteriza por compromiso óseo, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y síntomas neurológicos; este último, sin embargo, es de menor gravedad que en el tipo 2 (12).

Por la gran variedad de manifestaciones clínicas, el inicio progresivo de los síntomas y la baja prevalencia de la enfermedad, los pacientes tienden a ser diagnosticados mucho después del inicio de los síntomas (12,16). El diagnóstico se basa en la confirmación bioquímica o molecular de la deficiencia enzimática junto con la identificación del compromiso en diferentes órganos afectados. Existen dos tipos de tratamiento, el primero de estos es la terapia de reemplazo enzimático (TRE), que consiste en la suplementación de formas deglicosiladas de la enzima para que sean captadas por macrófagos y la segunda opción terapéutica es la terapia de reducción de sustrato (TRS) que implica la administración de inhibidores de la síntesis de glucocerebrósido, impidiendo, por tanto, la acumulación de este (1,12,14).



## 3. Metodología

### 3.1 Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador con profesionales del IETS y de la Unidad de Evidencia y Deliberación (UNED) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, quienes formularon las preguntas orientadoras preliminares para el desarrollo de la presente herramienta técnica. Adicionalmente, se convocaron expertos temáticos de las diferentes sociedades, asociaciones científicas e instituciones prestadoras de servicios en salud con experiencia relacionada con el tema a abordar, quienes se encargaron de validar y refinar las preguntas orientadoras, realizaron aportes de literatura, brindaron el acompañamiento técnico en el proceso de elaboración de esta herramienta y participaron en los consensos donde se generaron las respuestas para cada pregunta orientadora.

Todos los integrantes del grupo desarrollador firmaron la declaración de conflictos de interés y acuerdos de confidencialidad, que fueron analizados por el comité de conflictos de intereses, según la política de transparencia del IETS.

### 3.2 Construcción de preguntas orientadoras

Se configuraron y estructuraron siete (7) preguntas de investigación orientadoras para que, a partir de sus respuestas, se pudiesen construir las principales recomendaciones para la sospecha, diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EG. Los tópicos considerados para la construcción de las preguntas se basaron en los siguientes aspectos:

- Sospecha de la enfermedad.
- Diagnóstico.
- Personal de la salud involucrado en la atención.
- Metas terapéuticas.
- Inicio del TRE.
- Seguimiento.

#### 3.2.1 Refinamiento de las preguntas de investigación orientadoras

Para el refinamiento de las preguntas que orientarían la realización de esta herramienta técnica, se llevó a cabo un panel de expertos que contó con especialistas en genética clínica, oncohematología pediátrica, hematología, neurología y gastroenterología pediátricas. El detalle de proceso de convocatoria de expertos se presenta en el **anexo 1**.

Mediante una reunión virtual, se realizó una discusión en torno a cada una de las preguntas propuestas, evaluando su relevancia en la práctica clínica de la EG. El proceso inició con la presentación de los participantes, la declaración de sus conflictos de intereses y consentimientos para la grabación de la sesión, posteriormente se realizó una introducción general y la lectura de los objetivos y alcances. Bajo la moderación de un facilitador (AC), encargado de la coordinación de la discusión en torno a las ideas presentadas para cada pregunta, se determinó una ruta de trabajo para el desarrollo del proceso de la siguiente manera:

1. Presentación de la pregunta orientadora.
2. Discusión de la pregunta.
3. Ajustes de la pregunta orientadora.

Las preguntas propuestas en el refinamiento con expertos fueron las siguientes:

1. ¿En qué paciente sospechar la enfermedad de Gaucher (manifestaciones clínicas), cuáles son los criterios de sospecha clínica de la enfermedad, como se debe abordar esta sospecha?
2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de enfermedad de Gaucher? y ¿Quién está a cargo del diagnóstico? (pediatra o médico general).
3. ¿Qué personal de la salud debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes?
4. ¿Cuáles son los criterios para inicio de tratamiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher?
5. ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición?
6. ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse y con qué periodicidad?

Los expertos consideraron que la primera pregunta propuesta podría dividirse en dos, teniendo en cuenta que la primera parte de ésta se relaciona con los criterios de sospecha (conjunto de manifestaciones clínicas que llevan a una mayor probabilidad del diagnóstico de EG) y la segunda con los exámenes de primera línea que se deberían solicitar en el abordaje diagnóstico del paciente con los criterios de sospecha, teniendo en cuenta la alta variabilidad en las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes, y que esto debería realizarse según el tipo de EG.

La segunda pregunta propuesta se reformuló como la confirmación del diagnóstico (prueba estándar de oro), teniendo en cuenta que el resto del abordaje diagnóstico se mencionó en una pregunta previa. Para la tercera pregunta propuesta los expertos la consideraron apropiada sin más comentarios. En cuanto a la cuarta pregunta propuesta, se decidió adicionarle que sea con TRE y las dosis e intervalos recomendados de inicio de este tipo de terapias. La quinta pregunta fue refinada en el panel al incluir que debe ser enmarcado en un centro de atención integral de esta enfermedad (no relacionado con el manejo de atención primaria en salud). Finalmente, para la sexta pregunta también se llevó a cabo un proceso de refinamiento con los expertos, incluyendo los intervalos de seguimiento, teniendo en cuenta que el seguimiento puede ser diferente según el tiempo desde el inicio del tratamiento.

### 3.2.2 Preguntas orientadoras

Una vez generadas las preguntas orientadoras y refinadas con los expertos temáticos se generaron siete (7) preguntas definitivas, para que a partir de la evidencia encontrada se definieran las principales recomendaciones para informar sobre la sospecha, diagnóstico y seguimiento de pacientes con EG. El detalle de las preguntas que orientaron el desarrollo de esta herramienta técnica se detalla en la **tabla 1**.



**Tabla 1.** Preguntas orientadoras de la herramienta técnica

N°	Pregunta
1	¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher?
2	¿Qué exámenes de primera línea se deben solicitar para el paciente con sospecha de enfermedad de Gaucher?
3	¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher?
4	¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes?
5	¿Cuáles son los criterios para iniciar la terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio?
6	¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de manejo de la enfermedad?
7	¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con qué periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento?

Fuente: Elaboración propia.

### 3.3 Búsqueda y síntesis de la literatura

Para identificar estudios y documentos relevantes que respondieran a las preguntas orientadoras planteadas, se realizó una búsqueda sistemática de literatura. Este proceso se realizó en dos momentos.

En una primera etapa, la búsqueda se enfocó en Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RSL) y Guías de Práctica Clínica (GPC). Se realizaron búsquedas en Medline vía PubMed, Embase, en la biblioteca de Cochrane, la Biblioteca Virtual en Salud del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, Epistemonikos, Science Direct y en Google; adicionalmente, se buscó en los sitios de organismos desarrolladores y compiladores de GPC internacionales. Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales empleando la metodología en "bola de nieve" y con los documentos aportados por los expertos temáticos. Se generó un reporte de la búsqueda para garantizar la reproducibilidad y transparencia del proceso y se presenta en el **anexo 2**.

Como no se incluyeron estudios en la primera etapa que respondieran las preguntas o que tuvieran un nivel de calidad aceptable, se realizó una segunda etapa enfocada en estudios primarios tipo ensayos clínicos y de evaluación de pruebas diagnósticas a través de búsquedas en Medline vía PubMed, Embase, biblioteca de Cochrane, la Biblioteca Virtual en Salud del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. Ambas búsquedas se realizaron utilizando términos de población y filtros metodológicos validados previamente con balance entre sensibilidad y especificidad de la búsqueda. En el **anexo 2** se presenta el reporte de las búsquedas realizadas.

Las referencias bibliográficas identificadas fueron descargadas en una biblioteca del programa Mendeley y los resultados de ambas fases se presentan mediante diagramas de flujo PRISMA ubicados en el **anexo 3**.

#### 3.3.1 Criterios de elegibilidad de la literatura

Se incluyeron todos los documentos que podían responder de forma parcial o completa a las preguntas de investigación previamente descritas. En este punto, se consideraron:

### 3.3.1.1 Criterios de inclusión

Para la primera etapa se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos científicos tipo RSL de ensayos clínicos controlados o estudios observacionales; bajo este formato, se aceptaban revisiones sistemáticas que hicieran parte de reportes de evaluación de tecnología.
- GPC para el manejo de la EG.
- Documentos en inglés, español o portugués.
- Artículos cuyo diseño tratara poblaciones con EG.
- Artículos científicos disponibles en texto completo.
- Temporalidad: últimos 5 años.
- Cumplieran con criterios de calidad.

Para la segunda etapa se definieron los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos controlados de medicamentos aprobados por la autoridad sanitaria competente (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA) para ser comercializados en el país.
- Estudios observacionales de validación de pruebas diagnósticas en pacientes con EG.
- Documentos en inglés, español o portugués.
- Artículos científicos disponibles en texto completo.
- Temporalidad: sin restricción.

### 3.3.1.2 Criterios de exclusión

Para ambas etapas se definieron los siguientes criterios de exclusión:

- Resúmenes de congresos, comunicaciones breves, cartas al editor.
- Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada era insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, es posible que los resultados de los estudios, además de estar incompletos, pudiesen cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

### 3.3.2 Tamización de referencias y selección de documentos

En ambas etapas de búsqueda, los artículos y documentos encontrados fueron descargados al programa Mendeley® y posteriormente se eliminaron las referencias duplicadas. A continuación, las referencias fueron tamizadas por dos revisores (JCM y PV), revisando los títulos y resúmenes en Rayyan®, las discrepancias entre ambos revisores se resolvieron por consenso o mediante el concepto de un tercer revisor (IDF o DFP). Las GPC fueron sometidas a una tamización secundaria utilizando la herramienta 7 de la Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia del MSPS y del IETS (21) y si alguna de las respuestas a las preguntas era negativa, se excluía la guía, en caso contrario se sometía a valoración por AGREE-II.

Los resultados de esta etapa se describen en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (**anexo 3**). El listado de los documentos incluidos y excluidos se detalla en el **anexo 4**.



### 3.3.3 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Teniendo en cuenta el tipo de documento seleccionado se realizó una valoración de la calidad metodológica o riesgo de sesgo así:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS (22).
- Guías de práctica clínica: inicialmente con la herramienta 7 de la Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia del MSPS y del IETS (21) y si todas las respuestas en esta herramienta eran positivas, se evaluaba formalmente utilizando la herramienta AGREE-II (23).
- Estudios experimentales: herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane en su primera versión (ROB-1) (24). Se realizaron las gráficas de evaluación del riesgo de sesgos utilizando el software Review Manager 5.4 (*The Cochrane Collaboration, 2020*).
- Herramienta de evaluación de estudios de pruebas diagnósticas: QUADAS-2 (25).

Se consideró la inclusión de RSL y de GPC según su calidad de la siguiente manera: las RSL a incluir serían aquellas con bajo o poco claro de riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROBIS (22) y en las GPC serían aquellas con un porcentaje de 60% o más en los dominios 3 y 6 del AGREE-II.

Los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos se describen en el **anexo 5**.

### 3.3.4 Extracción de información

Dos revisores realizaron la extracción de la información a partir de las publicaciones originales de los documentos seleccionados. Este proceso se enfocó en los contenidos presentados como metodología y resultados enfocados a las respuestas de las preguntas orientadoras. El formato de extracción se desarrolló en la plataforma Google Sheets (Google, LLC, Menlo Park, California, Estados Unidos) que se alimentaba mediante formularios predefinidos para cada uno de los diseños de los estudios en Google Forms (Google, LLC, Menlo Park, California, Estados Unidos).

## 3.4 Consenso de Expertos

### 3.4.1 Metodología del Consenso

Para definir las recomendaciones que respondían a las preguntas orientadoras, a partir de la evidencia encontrada, se realizó un consenso formal de expertos (CFE), con la metodología modificada Delphi descrito en la Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano: reunión de un grupo de personas con experiencia, habilidad o determinados conocimientos científicos, técnicos y prácticos en un área específica de interés (manejo de la EG) para adoptar una decisión de común acuerdo empleando métodos sistemáticos y procesos estructurados (26).

### 3.4.2 Desarrollo del consenso de expertos

El consenso de expertos se desarrolló con la participación en modalidad virtual, el detalle de proceso de convocatoria de expertos para el consenso se detalla en el **anexo 6**.

El consenso inició con la presentación de los participantes, la declaración de sus conflictos de intereses y consentimiento para la grabación de la sesión, posteriormente se realizó una introducción general a la temática de la herramienta técnica y la lectura de los objetivos y alcances. Mediante un proceso de discusión en rondas, se presentó a los expertos la metodología realizada para la búsqueda de la literatura y en cada una de las siete preguntas, se presentaron los estudios o documentos encontrados para responderla y una propuesta de recomendación.

Bajo la moderación de un facilitador encargado de la coordinación de la discusión en torno a las ideas presentadas para cada pregunta, se determinó una ruta de trabajo para su desarrollo y la votación con el fin de lograr consenso de la siguiente manera:

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con

Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

1. Presentación de la pregunta orientadora.
2. Presentación de la evidencia consultada.
3. Presentación de propuesta preliminar de las recomendaciones.
4. Consenso y/o discusión.
5. Ajustes de las recomendaciones en caso de que los hubiera.
6. Votación.
7. Resultados de la votación.
8. Replanteamiento de la recomendación en caso de no alcanzar acuerdo.
9. Nueva votación.

En cada ronda de discusión, los expertos de forma individual analizaron y calificaron cada uno de las recomendaciones mediante una votación en línea, utilizando una escala Likert entre uno (1) y nueve (9), donde 1 era "Totalmente en desacuerdo" y 9 "Totalmente de acuerdo, teniendo en cuenta tanto la experiencia clínica como la evidencia científica disponible. La votación se realizó mediante formularios desarrollados en Google Forms y diseñados para cada una de las preguntas.

Posteriormente, se realizó el análisis de la votación presentando los resultados obtenidos al grupo de expertos, analizados en términos de porcentaje y mediana con un intervalo de confianza (IC) del 95%. Las posibilidades de resultado se interpretaron de la siguiente manera:

- Los puntajes entre 7 y 9 de más del 80% de los expertos y/o una mediana de 8 IC 95% entre 7 y 9 (se consideraban válido pasar alguna de las 2 opciones): se aprobaba la recomendación.
- Los puntajes entre 1 y 3 de más del 80% de los expertos y/o una mediana de 2 IC 95% entre 1 y 3 (se consideraba válido pasar alguna de las 2 opciones): no se aprobaba la recomendación.
- En los casos en que no se alcanzó alguna de las 2 condiciones anteriores se replantearon las recomendaciones mediante una discusión en una segunda ronda con el grupo de expertos, quienes tuvieron la posibilidad de reestructurar los puntos críticos y volver a realizar la votación; hasta no lograr consenso en la pregunta no se pasó a la siguiente.

Los resultados de las votaciones se procesaron, analizaron y presentaron a los expertos mediante el uso del software Stata v17 (StataCorp, LLC, College Station, Texas, Estados Unidos).

**Figura 1.** Escala usada para el proceso de votación



**Fuente:** Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá 2010 (26).



## 4. Resultados

### 4.1 Búsqueda y síntesis de la literatura

#### 4.1.1 Tamización de referencias y selección de documentos

En la primera etapa, un total de 1.026 referencias fueron identificadas a través de las bases electrónicas y métodos complementarios de búsqueda (**anexo 2**), la tamización fue realizada por dos revisores a través de la lectura de los títulos y resúmenes, seleccionando un total de 140 referencias, de las cuales se excluyeron 125 y se obtuvieron 7 GPC y 9 RSL como insumo para la síntesis de evidencia.

De las 9 revisiones sistemáticas (27 - 35), solo dos fueron evaluadas como bajo riesgo de sesgos (28,36) de las cuales no permitían responder ninguna de las preguntas orientadoras definidas previamente. De las 7 GPC evaluadas (37 - 43), ninguna pasó la herramienta 7 de tamización secundaria porque no incluía el alcance de estas recomendaciones (37,4), no presentaban un proceso de desarrollo (38,39,42) ni realizaban un proceso basado en la evidencia (41,43). Por lo que finalmente, no se incluyó ninguna RSL ni GPC.

En la segunda etapa y para estudios experimentales, se identificaron 246 referencias, cuya tamización fue realizada por dos revisores (AC y CH) a partir de la lectura de título y resumen, seleccionando 30 publicaciones que fueron evaluadas en texto completo, de estas se excluyeron 20, quedando en total 10 estudios para la síntesis (44 - 53).

Para los estudios de validación de pruebas diagnósticas, se identificaron 1.124 referencias después de eliminar referencias duplicadas. En el proceso de tamización por título y resumen se incluyeron 56 referencias para evaluación por texto completo, de las cuales se seleccionaron 9 estudios para la síntesis (54 - 62). Este proceso fue realizado por dos revisores.

El detalle y proceso de tamización y selección de documentos se presentan en el diagrama PRISMA (**anexo 3**).

#### 4.1.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

##### 4.1.2.1 Ensayos clínicos

Para responder las preguntas, se incluyeron 10 ensayos clínicos. El primero de Ben Turkia et al. (44) tuvo cuatro dominios con riesgos no claros por ausencia de información y alto riesgo de sesgos en el dominio de otros sesgos, por la presencia de posibles desviaciones al protocolo, al incluir participantes con posible EG tipo 3.

El estudio de Charrow et al.(45) fue catalogado como de riesgo no claro en el dominio del cegamiento del evaluador del desenlace y como alto riesgo de sesgos en el dominio de otros sesgos, al no tener correcciones por multiplicidad en los desenlaces.

Cox et al.(46) fue juzgado como de alto riesgo de sesgo en los dominios de cegamiento de los participantes - personal, al ser un estudio abierto con algunos desenlaces reportados por pacientes y en el dominio de datos incompletos del desenlace por pérdidas importantes en el grupo de imiglucerasa.

Elstein et al. (47) fue juzgado como con alto riesgo de sesgos en todos los dominios al utilizar un método de aleatorización no útil en grupos tan pequeños (12 participantes en cada uno de los tres brazos del estudio), al no tener cegamiento de ningún tipo, por las pérdidas del estudio, uso de cuestionarios no validados y la alta sospecha de reporte selectivo de desenlaces.

Kishnani et al. (49) tuvo dos dominios con riesgos de sesgo no claros, al no especificar el mecanismo de aleatorización ni el de ocultamiento de la secuencia de asignación y alto riesgo de sesgos en los otros dominios al no tener cegamiento, alta proporción de pérdidas, alto riesgo de reporte selectivo de resultados y modificaciones en la forma de medir el desenlace primario durante la conducción del ensayo.

Zimran et al.(51) tuvo alto riesgo de sesgo en los dominios de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, reporte selectivo de desenlaces y desviaciones importantes al protocolo (otros sesgos).

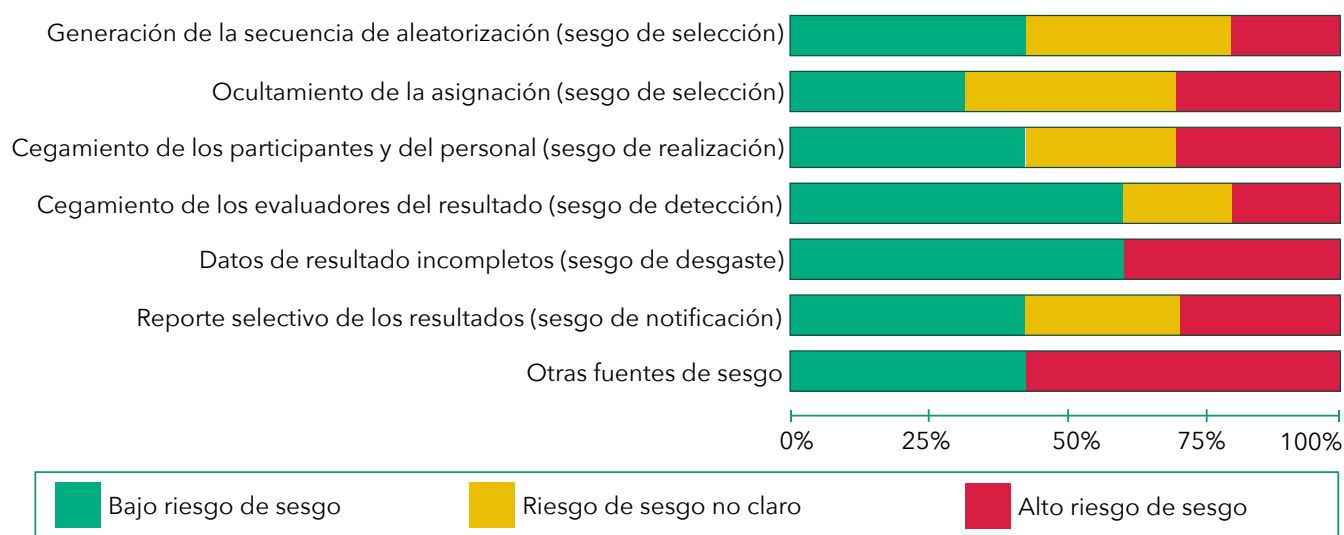


Zimran et al.(53) fue catalogado como con alto riesgo de sesgo en los dominios de generación de la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la secuencia al ser un estudio no aleatorizado. El estudio de Zimran et al.(52) en población pediátrica tuvo alto riesgo de sesgos en el dominio de otros sesgos al utilizar instrumentos no validados en una parte de la población evaluada.

Solo los estudios de González et al. (48) y el de Mistry et al. (50) fueron evaluados como con ausencia de alto riesgo de sesgo. El estudio de González et al. (48) no tuvo protocolo para evaluar reporte selectivo de desenlaces.

La **figura 2** muestra el riesgo de sesgos en cada dominio como una proporción de todos los ensayos incluidos (n= 10).

**Figura 2.** Riesgo de sesgo de ensayos clínicos incluidos con el instrumento RoB-1



Fuente: Elaboración propia a través del software Review Manager 5.4 (The Cochrane Collaboration, 2020).

### 4.1.2.2 Estudios de pruebas diagnósticas

Para complementar las respuestas a las preguntas, se incluyeron 9 estudios de pruebas diagnósticas: donde se encontró alto riesgo de sesgos en al menos uno de los dominios para todos los estudios, excepto para el estudio de Kadali et al. (62) que tuvo riesgo de sesgos no claros en los dominios de prueba índice y estándar de referencia.

Mozafari et al. (57) tuvo alto riesgo de sesgos en los dominios de selección de pacientes, prueba índice, flujo de pacientes y tiempos, al tener un diseño de casos y controles, ya que es altamente probable que la prueba índice fuera interpretada con conocimiento del diagnóstico definitivo de los participantes y los controles no tuvieron análisis de diagnóstico.

Los estudios de Lei et al. (61), Huang et al. (55) y Motta et al. (63) tuvieron alto riesgo de sesgo en los dominios de estándar de referencia y flujo de pacientes, pues es altamente posible que el estándar de referencia fuera interpretado con conocimiento del resultado de la prueba índice, además, no a todos los participantes se les realizó el estándar de referencia.

Razek et al. (56) y Stoppiano et al. (60) tuvieron alto riesgo de sesgos en el dominio de flujo de pacientes y selección de pacientes, al utilizar un diseño de casos y controles.

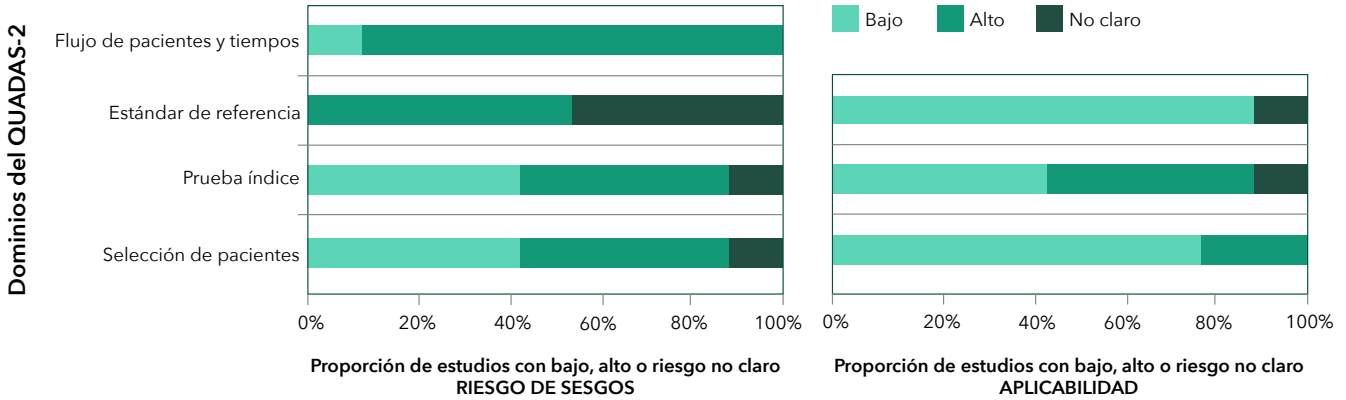
Mehta et al. (54) tuvo alto riesgo de sesgos en los dominios de prueba domino de selección de pacientes y flujo de pacientes al usar un diseño de casos y controles y adicionalmente en el de prueba índice, ya que no se habían predefinido los valores umbrales previo a la ejecución del estudio.



Rolfs et al. (58) tuvo alto riesgo de sesgos en todos los dominios al ser un estudio de casos y controles, sin definiciones de los umbrales previos a la ejecución del estudio y sin definición clara de los casos (no indican cómo se realizó el diagnóstico de los casos descritos en el estudio).

La **figura 3** muestra cada dominio del riesgo de sesgos como una proporción de todos los estudios incluidos (n= 10).

**Figura 3.** Riesgo de sesgo de estudios de pruebas diagnósticas incluidos con el instrumento QUADAS-2



**Fuente:** elaboración propia a través de la plantilla de presentación gráfica del riesgo de sesgos del instrumento QUADAS-2 (64).

En el **anexo 5** se presentan los juicios de los recursos descritos.

#### 4.1.3 Extracción de información

De acuerdo con la información identificada, la síntesis se realizó a través de la extracción de la información para cada pregunta. La **tabla 2** describe los documentos incluidos y las preguntas que respondían.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

**Tabla 2.** Documentos incluidos en la síntesis de evidencia

Autor, año	Tipo de documento	Preguntas que responde	Número de dominios con riesgo alto de sesgos
Ben Turkia 2013 (44).	Ensayo clínico.	3,5-7	1/7
Charrow 2018 (45).	Ensayo clínico.	3,6,7	2/7
Cox 2015 (46).	Ensayo clínico.	3,6,7	1/7
Elstein 2007 (47).	Ensayo clínico.	3,6,7	7/7
González 2013 (48).	Ensayo clínico.	3,5-7	0/7
Kishnani 2009 (49).	Ensayo clínico.	3,6,7	5/7
Mistry 2015 (50).	Ensayo clínico.	3,6,7	0/7
Zimran (2011) (51).	Ensayo clínico.	3,5-7	3/7
Zimran (2015) (52).	Ensayo clínico.	3,5-7	1/7
Zimran (2013) (53).	Zimran (2015) (52).	3,6,7	2/7
Kadali 2016 (62).	Estudio de pruebas diagnósticas.	3	0/4
Mozafari 2016 (57).	Estudio de pruebas diagnósticas.	3	3/4
Lei 2018 (61).	Estudio de pruebas diagnósticas.	1,2,3	2/4
Razek 2018 (56).	Estudio de pruebas diagnósticas.	3	4/4
Huang 2020 (55).	Estudio de pruebas diagnósticas.	1,2,3	2/4
Motta 2021 (59).	Estudio de pruebas diagnósticas.	1,2,3	2/4
Mehta 2020 (54).	Estudio de pruebas diagnósticas.	1,2	¾
Stroppiano 2014 (60).	Estudio de pruebas diagnósticas.	1,2,3	2/4
Rolfs 2013 (58).	Estudio de pruebas diagnósticas.	Ninguna	3/4

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

## 4.1.4 Síntesis de evidencia

### 4.1.4.1 Ensayos clínicos

Se incluyeron diez ensayos clínicos publicados entre 2007 y 2018. De estos, nueve incluyeron solo a participantes con diagnóstico confirmado de EG tipo 1, uno de ellos exclusivo en población pediátrica y el ensayo restante sin restricción por tipo de EG. Estos ensayos comparaban medicamentos como velaglucerasa contra imiglucerasa (44), medicamentos de TRS contra imiglucerasa (46,47) o contra placebo (50) diferentes dosis de imiglucerasa (49), velaglucerasa (48), taliglucerasa (51,52) o eliglustat (45).

El estudio de Elstein et al. (47) reclutó de a 12 participantes adultos con EG tipo 1 estables en tres brazos: miglustat solo, miglustat + imiglucerasa o imiglucerasa sola, los autores no encontraron diferencias respecto a los volúmenes esplénicos comparados con los basales, solo encontraron diferencias en volumen hepático en el grupo de combinación vs. imiglucerasa, en el cambio en recuento plaquetario respecto al basal en el grupo de miglustat e imiglucerasa y en el cambio en la media del instrumento SF - 36 comparando el grupo de miglustat contra el grupo de imiglucerasa o el de combinación.



El estudio de Kishnani et al. (49) reclutó a 95 pacientes con EG tipo 1 previamente estables, que recibieron dosis basal de imiglucerasa cada 4 (n= 62) o cada 2 semanas (n= 33), encontrando que el 63% y el 81% de los participantes obtuvieron el desenlace compuesto del estudio basado en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (ausencia de caída en el nivel de hemoglobina, ausencia de caída en el conteo plaquetario, ausencia de aumento en los volúmenes hepáticos o esplénicos, ausencia de hallazgos de progresión enfermedad ósea o de nueva enfermedad ósea y ausencia de crisis óseas durante el estudio), no encontraron diferencias en los cambios de los puntajes del SF-36.

Zimran et al. (51) comparó dos dosis de taliglucerasa (30 U/Kg y 60U/Kg) en participantes sin tratamiento previo, encontrando reducción de 29,9% (IC 95%: -31,9 a -21,8) en el grupo de 30 U/Kg y de 38% (IC 95%: -43,4 a -32,8) en el grupo de 60U/Kg en el volumen esplénico.

Ben Turkia et al.(44) reclutó a pacientes con EG tipo 1 sin tratamiento previo (un año antes del inicio del estudio), candidatos a recibir velaglucerasa alfa (n= 17) o imiglucerasa (n= 17), encontrando una diferencia media en hemoglobina de 0,14 g/dL a los 9 meses.

Zimran et al. (53) reclutó a 40 pacientes previamente estables con imiglucerasa a recibir velaglucersa, encontrando cinco eventos adversos serios en cuatro participantes y sin cambios en valores de hemoglobina respecto al basal.

González et al. (48) reclutó a 25 participantes a dos dosis diferentes de velaglucerasa (60 y 45 U/Kg) encontrando un cambio de hemoglobina en el grupo de 60 U de 2,43 d/dL (IC 95%: 1,72 a 3,14) respecto al basal 23,3% (IC 95%: 15,8 a 30,7) y en el grupo de 45 U de 2,44 d/dL (IC 95%: 1,49 a 3,39) con cambio medio del porcentaje del basal de 23,8% (IC 95%: 13,7 a 33).

Cox et al. (46) reclutó a pacientes con EG tipo 1 estables, candidatos a recibir eliglustat o imiglucerasa a dosis previas y usando el mismo desenlace compuesto de Kishnani et al. (49), encontrando que 84 de 89 y 44 de 47 participantes obtuvieron el desenlace compuesto en los grupos de eliglustat e imiglucerasa respectivamente, con una diferencia entre grupos de -8,8% (IC 95%: -17,6 a 4,2) sin encontrar grandes cambios en los puntajes del instrumento SF-36, de la *Fatigue Severity Scale* y en el *Brief Pain Inventory*.

Mistry et al. (50) reclutó pacientes para recibir eliglustat o placebo, encontrando una disminución del volumen esplénico en un 27,77% (IC 95%: -32,57 a -22,97%) en el grupo de eliglustat, comparado con aumento de 2,26 % (IC 95%: -2,54 a 7,06%) en el grupo de placebo, con diferencia absoluta de -30,03% (IC 95%: -36,82% a -23,24%), sin grandes diferencias en puntajes del SF-36 (a excepción de la comparación en el dominio de función física en la que hallaron mejoría comparada con el grupo control).

Zimran et al. (52) reclutó pacientes pediátricos a dos dosis diferentes de taliglucerasa, encontrando un cambio medio porcentual en la hemoglobina respecto al basal de 12,2 y 14,2 para 30 y 60 U respectivamente, encontrando que una mayor proporción de padres consideraban que la salud de su hijo estaba muy bien o excelente a los 12 meses del reclutamiento.

Charrow et al. (45) reclutó pacientes con EG tipo 1 a recibir dos dosis de eliglustat y siguiendo el mismo desenlace compuesto de Kishnani et al. (49), encontraron que el 80,4% (IC 95%: 67,6 a 89,8%) de los pacientes que les administraban el medicamento una vez al día y el 83,1% (IC 95%: 71 a 91,6) de los pacientes de dos veces al día cumplieron los criterios especificados en el desenlace primario.

#### 4.1.4.2 Pruebas diagnósticas

Se incluyeron nueve estudios de evaluación de pruebas diagnósticas publicados entre 2013 y 2021. Estos estudios evaluaron pruebas como medición de glucoesfingosina, quitotriosidasa o CCL18 (57,58,62), glucocerebrosidasa en sangre seca en papel filtro (55,59-61), resonancia magnética (56) y un sistema de puntuación (54).

En el estudio de Rolfs et al. (58) los autores obtuvieron muestras de 551 participantes: 148 controles sanos, 98 con diagnóstico de EG, 13 con la mutación, y 262 pacientes con otras enfermedades de depósito lisosomal. Realizaron medición de la glucoesfingosina, para un puntaje de corte de 12 ng/mL, encontrando una sensibilidad y especificidad de 100% (no hay datos para cálculos adicionales), los autores reportan un AUC-ROC de 1

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

(IC 95%: 1 - 1). Para la quitotriosidasa, con un puntaje de corte de 145 (no reportan unidades) con una sensibilidad de 91,7% y una especificidad de 86,1%. Para el CCL18 fue de 76,2% y 79,4% de sensibilidad y especificidad, respectivamente.

Stroppiano et al. (60), Motta et al. (59), Huang et al. (55) y Lei et al. (61) compararon el rendimiento diagnóstico de la GBA en sangre seca en papel filtro contra la prueba enzimática en fibroblastos o leucocitos (frescos), en sujetos con alto riesgo de presentar la enfermedad, en un enfoque de tamización (los individuos que obtenían resultados positivos en la prueba en papel filtro se les realizaba la prueba de referencia), los autores encontraron los rendimientos diagnósticos descritos en la **tabla 3**.

**Tabla 3.** Rendimiento diagnóstico de la prueba de medición de glucocerebrosidasa en sangre periférica en papel filtro comparada con la medición en fibroblastos o linfocitos

Autor (año)	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
Lei et al. (2018)	90% (46,2% - 98,9%)	79,2% (68,3% - 87,1%)	4,34 (2,52 - 7,48)	0,12 (0,01 - 1,75)
Huang et al. (2020)	93,7% (84,1% - 97,6%)	78,3% (75,25% - 81,2%)	4,33 (3,71 - 5,05)	0,07 (0,02 - 0,22)
Motta et al. (2021)	96,8% (75,9% - 99,6%)	86% (82,5% - 88,9%)	6,94 (5,42 - 8,9)	0,03 (0,01 - 0,55)
Stroppiano et al. (2014)	86,1% (63,9% - 95,5%)	88,4% (85,02% - 91,1%)	7,42 (5,38 - 10,23)	0,15 (0,04 - 0,49)

Los valores entre paréntesis corresponden al IC 95%. LR+ Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) cuando la prueba es positiva, LR -Razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) cuando la prueba es negativa.

**Fuente:** Datos calculados a partir de los datos de los estudios indicados (55,59-61).

En el estudio de Kadali et al. (62) reclutaron 108 participantes con sospecha de EG (organomegalia más sospecha clínica) y 92 controles sanos. Encontraron 38 sujetos positivos para EG, de estos, 29 con aumento de la actividad de quitotriosidasa (rango 2550 a 28430 nmol/h/mL, mediana de 9236, media de 11,325 ± 6295 nmol/h/mL). La deficiencia de quitotriosidasa fue encontrada en 7 pacientes con EG, sensibilidad de 84%, especificidad de 100%.

Mozafari et al. (57) reclutó 33 participantes con EG (4 con EG tipo 3), 15 hermanos de estos y 105 controles normales, encontraron diferencias importantes en la actividad de quitotriosidasa entre los grupos: EG 9061 ± 11031, controles normales 15,7 ± 11,5 (p<0,001), hermanos 25 ± 14,9 (p<0,0001). Los pacientes tratados con TRE (5821 ± 8288) tenían niveles menores que los no tratados (14719 ± 13199 p= 0,021). La ausencia de actividad de quitotriosidasa fue encontrada en 6,10 de los pacientes con EG, uno de los hermanos (7,75%) y 10,5% de los controles. El AUC-ROC fue de 0,943 (SE: 0,039), con un umbral de diagnóstico de 80,75 nmol/mL/h, una sensibilidad de 93,9% y 100% de especificidad.

## 4.2 Consenso de expertos y definición de recomendaciones

Se contó con la participación de diez (10) expertos quienes declararon no tener conflictos de interés. En el **anexo 6** se presenta el informe de participación con el detalle de miembros del panel. El proceso de recomendaciones votadas con sus resultados, así como los argumentos que orientaron su definición, se detallan en el **anexo 7**.

A continuación, se resumen la evidencia presentada a panel por cada pregunta orientadora y la cual se usó como insumo para la generación de las recomendaciones.



#### 4.2.1 Pregunta 1 ¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher?

Esta pregunta se respondió a partir de 4 estudios de pruebas diagnósticas. En la **tabla 4** se presentan los resultados.

**Tabla 4.** Resultados de la pregunta orientadora 1

Autor (Año)	Población de estudio	Criterios de inclusión de los estudios	QUADAS-2 Riesgo de sesgos. Selección de pacientes
Lei et al. (2018) (61).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Los autores del estudio refieren que los participantes tuvieron los siguientes criterios (del consenso de expertos en el diagnóstico y tratamiento de EG en China, 2015): Esplenomegalia y/o trombocitopenia asociada a uno o más de los siguientes: anemia, historia de dolor óseo, gammapatía monoclonal de significado incierto, gammapatía policlonal y esplenectomía.	Bajo
Huang et al. (2020) (55).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Los criterios de inclusión del estudio fueron: pacientes con sospecha de EG por los siguientes criterios: esplenomegalia no explicada (por ecografía o palpación abdominal) y/o trombocitopenia con o sin hepatomegalia, anemia, dolor óseo o síntomas neurológicos.	Bajo
Motta et al. (2021) (59).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Los criterios de sospecha utilizados fueron derivados de un consenso para el diagnóstico en no judíos Asquenazíes: esplenomegalia y/o trombocitopenia y al menos uno de los siguientes: dolor óseo, anemia, gammapatía monoclonal de significado incierto, gammapatía policlonal en menores de 30 años, esplenectomía.	Bajo

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

**Tabla 4.** Resultados de la pregunta orientadora 1 (continuación)

Autor (Año)	Población de estudio	Criterios de inclusión de los estudios	QUADAS-2 Riesgo de sesgos. Selección de pacientes
Mehta et al. (2020) (54).	Pacientes con diagnóstico de EG (sin distinción del tipo de EG).	<p>Los autores proponen un sistema de puntuación que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Signos mayores y covariables: esplenomegalia (3 puntos).</li> <li>• Trombocitopenia leve o moderada (plaquetas 50-140), patología ósea incluyendo dolor, crisis, necrosis avascular y fracturas, antecedente familiar de EG, anemia leve o moderada (hemoglobina en mujeres &gt;9-13, hombres &gt;9-14), hiperferritinemia leve o moderada (ferritina seria 300-1000 ug/L), descendiente de judíos, hepatomegalia leve o moderada (&lt;3 veces lo normal), gammapatía monoclonal o policlonal (2 puntos).</li> <li>• Anemia grave (&lt;9), hiperferritinemia grave (&gt;1000), hepatomegalia grave (&lt;3 veces lo normal), trombocitopenia grave (&lt;50). Signos menores (0,5 puntos) sangrado, equimosis/moretos o coagulopatía, leucopenia (1 punto).</li> </ul> <p>Las puntuaciones obtenidas en el paciente se suman y se dividen por el total. Con un puntaje de 0,818 encontraron 100% de sensibilidad y 71% de especificidad.</p>	<b>Alto</b>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

#### 4.2.2 Pregunta 2 ¿Qué exámenes de primera línea se deben solicitar para el paciente con sospecha de enfermedad de Gaucher?

Esta pregunta se respondió a partir de 4 estudios de pruebas diagnósticas. En la **tabla 5** se presentan los resultados.

**Tabla 5.** Resultados de la pregunta orientadora 2

Autor (Año)	Población de estudio	Criterios de inclusión de los estudios	QUADAS-2 Riesgo de sesgos. Selección de pacientes
Lei et al.(2018) (61).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Según los criterios de inclusión, la esplenomegalia pudo ser detectada mediante ecografía, tomografía o resonancia o mediante examen físico, trombocitopenia y anemia mediante hemoleucograma.	<b>Bajo</b>
Huang et al. (2020) (55).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Según los criterios de inclusión: ecografía o palpación abdominal (para detectar esplenomegalia), hemograma, anamnesis y examen físico neurológico.	<b>Bajo</b>
Motta et al. (2021) (59).	Pacientes con sospecha de EG (sin distinción del tipo de EG).	Teniendo en cuenta los criterios de inclusión, incluiría imágenes para determinar esplenomegalia si esta no es detectable por examen físico, hemograma (y estudios para determinar la presencia de gammapatía).	<b>Bajo</b>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.



**Tabla 5.** Resultados de la pregunta orientadora 2 (continuación)

Autor (Año)	Población de estudio	Criterios de inclusión de los estudios	QUADAS-2 Riesgo de sesgos. Selección de pacientes
Mehta et al.(2020) (54).	Pacientes con diagnóstico de EG (sin distinción del tipo de EG).	Según el sistema de puntuación, los exámenes a solicitar son: hemograma, exámenes para detectar patología ósea (rayos X, resonancia o tomografía), ferritina, imágenes para identificar hepato o esplenomegalia (ecografía, resonancia o tomografía), paraclínicos para identificar gammapatías (electroforesis).	<b>Alto</b>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

#### 4.2.3 Pregunta 3 ¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher?

Esta pregunta se respondió a partir de 7 estudios de pruebas diagnósticas y 10 ensayos clínicos. En las **tablas 6 y 7** se presentan los resultados.

**Tabla 6.** Resultados de la pregunta orientadora 3

Autor (Año)	Población de estudio	Criterio diagnóstico (Gold standard)	QUADAS-2 Riesgo de sesgos estándar de referencia
Kadali et al. (2016) (62).	Tres poblaciones: pacientes con sospecha de EG, sin distinción por tipo, (organomegalia y sospecha clínica), otros con sospecha de enfermedades de depósito lisosomal y controles sanos.	$\beta$ -glucosidasa ácida ( $\beta$ -glucocerebrosidasa).	<b>Bajo</b>
Mozafari et al. (2016) (57).	Pacientes con diagnóstico de EG, sin distinción por tipo, (y hermanos con mutaciones de GBA y controles).	Diagnóstico de la actividad de GBA, la presencia de células de Gaucher en médula ósea o análisis genético.	<b>Bajo</b>
Lei et al. (2018) (61).	Pacientes con sospecha de EG, sin distinción por tipo.	Prueba de actividad de GBA en leucocitos o genotipificación.	<b>Bajo</b>
Razek et al. (2018) (56).	Pacientes con diagnóstico de EG, sin distinción por tipo.	Deficiencia de la actividad de GBA en leucocitos.	<b>Bajo</b>
Huang et al. (2020) (55).	Pacientes con sospecha de EG, sin distinción por tipo.	Secuenciación del gen GBA.	<b>Bajo</b>
Motta et al. (2021) (59).	Pacientes con sospecha de EG, sin distinción por tipo.	Prueba de $\beta$ -glucosidasa en leucocitos + análisis molecular del gen GBA.	<b>Bajo</b>
Stroppiano et al. (2014) (60).	<b>Fase 1.</b> Pacientes con diagnóstico de EG confirmado. <b>Fase 2.</b> Pacientes con sospecha de EG, sin distinción por tipo de EG.	Análisis enzimático de $\beta$ -glucosidasa en leucocitos o fibroblastos o linfoblastos.	<b>Bajo</b>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.



# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 7.** Resultados de la pregunta orientadora 3

Autor (Año)	Población	Criterio diagnóstico (Gold standard)
Ben Turkia et al. (2013).	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1, confirmado bioquímicamente por un déficit de actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos.	Indican como criterio de inclusión: confirmación bioquímica de déficit de actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos.
Charrow et al. (2018).	Pacientes con EG tipo 1.	Se indica como criterio de ingreso la deficiencia de la actividad $\beta$ -glucosidasa mediante ensayo enzimático. "(...) with <i>GD1 confirmed by deficient B-glucosidase activity by enzyme assay.</i> "
Cox et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Indican deficiencia documentada de la actividad de la $\beta$ -glucosidasa ácida mediante un ensayo enzimático. " <i>Non-neuropathic Gaucher's disease confirmed by enzymatic assay.</i> "
Elstein et al (2007).	Pacientes con EG tipo 1.	Solo indican en pacientes con EG tipo 1.
González et al (2013).	Pacientes con EG tipo 1.	Deficiencia de la enzima $\beta$ -glucosidasa en leucocitos y análisis de genotipo. " <i>Diagnosis was established by deficient leukocyte glucocerebrosidase activity and genotype analysis.</i> "
Kishnani et al. (2009).	Pacientes con EG tipo 1.	Indica que fue por documentación de la deficiencia enzimática de $\beta$ -glucosidasa. " <i>documented deficiency of acid <math>\beta</math>-glucosidase by enzyme assay.</i> "
Mistry et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Refiere confirmación por una deficiencia documentada de la actividad de la $\beta$ -glucosidasa ácida mediante un ensayo enzimático en leucocitos y/o análisis de mutaciones de GBA.
Zimran et al. (2011).	Pacientes con EG (no restricción por tipo).	Indica que se realizó con diagnóstico enzimático confirmado ( $\beta$ -glucosidasa). " <i>Confirmed enzymatic diagnosis of Gaucher disease</i> " (En el reporte en ClinicalTrials.gov).
Zimran et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1 (>2 años).	Indican que se confirmó mediante actividad deficiente de glucosidasa en leucocitos más análisis de genotipo.
Zimran et al. (2015).	Pacientes pediátricos con EG, sin distinción por tipo.	En los criterios de inclusión indica diagnóstico de la EG con actividad de la $\beta$ -glucosidasa ácida leucocitaria $\leq 30\%$ de la media del rango de referencia para sujetos sanos.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

## 4.2.4 Pregunta 4 ¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes?

Para esta pregunta no se obtuvo información relevante en la literatura. Sin embargo, se trajo a la discusión la normatividad colombiana vigente como la Ley 1392 de 2010, la Resolución 651 de 2018 y la Resolución 5265 de 2018.



#### 4.2.5 Pregunta 5 ¿Cuáles son los criterios para inicio del tratamiento terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio?

Esta pregunta se dividió en dos preguntas, las cuales se respondieron a partir de usaron 4 ensayos clínicos (estudios en los que evaluaron pacientes sin terapia previa y con TRE). En las **tablas 8 y 9** se presentan los resultados.

**Tabla 8.** Resultados de la pregunta orientadora 5

Autor (Año)	Población	Criterios de elegibilidad	Intervenciones
Ben Turkia et al. (2013).	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1 y Sin terapia previa.	<p><b>Inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1, confirmado bioquímicamente por un déficit de actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos.</li> <li>• Pacientes mayores de 2 años.</li> <li>• Pacientes con anemia.</li> <li>• Uno de los siguientes criterios: trombocitopenia (menor o igual a <math>120 \times 10^9/L</math>), esplenomegalia moderada (si no ha sido esplenectomizado) o hepatomegalia a la palpación.</li> </ul> <p><b>Exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si han recibido tratamiento en los últimos 12 meses.</li> <li>• Hallazgos clínicos de EG tipo 2 o 3.</li> <li>• Positivo para anticuerpos (debe ser anti-imiglucerasa o velaglucerasa).</li> <li>• Exposición a otros medicamentos o dispositivos de investigación.</li> <li>• Recibir corticoesteroides o factores de crecimiento de glóbulos rojos.</li> <li>• Infección por VIH, Hepatitis B, Hepatitis C.</li> <li>• Anemia a la tamización por deficiencia de ácido fólico, Vitamina B12 o hierro.</li> </ul>	Velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas vs. Imiglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas.
González et al. (2013).	Pacientes con EG tipo1. Sin terapia previa (al menos 30 meses antes).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con EG tipo 1 mayores de 2 años.</li> <li>• Diagnóstico por deficiencia de glucocerebrosidasa en leucocitos y análisis por genotipo.</li> <li>• Anemia relacionada con la enfermedad.</li> <li>• Uno de los siguientes criterios: esplenomegalia moderada a la palpación, trombocitopenia relacionada con la enfermedad (<math>&lt;90\ 000</math>), hepatomegalia a la palpación.</li> </ul>	Velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada dos semanas vs. Velaglucerasa alfa 45 U/Kg cada dos semanas.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

**Tabla 8.** Resultados de la pregunta orientadora 5 (continuación)

Autor (Año)	Población	Criterios de elegibilidad	Intervenciones
Zimran et al. (2011).	Pacientes con EG (no restricción por tipo). Sin tratamiento previo.	<p>Según registro en ClinicalTrials.gov (NCT00376168):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hombres y mujeres, 18 años o más.</li> <li>Diagnóstico enzimático confirmado de la EG</li> <li>Esplenomegalia definida como más de ocho veces el volumen esperado.</li> <li>Mujeres en edad fértil que acepten utilizar un método anticonceptivo médicamente aceptable.</li> <li>Trombocitopenia y / o anemia.</li> <li>Pacientes que no han recibido TRE en el pasado o pacientes que no han recibido TRE en los últimos 12 meses y tienen una prueba de anticuerpos anti-glucocerebrosidasa negativa.</li> <li>Pacientes que no han recibido TRS en los últimos 12 meses.</li> <li>Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito.</li> </ul>	Taliglucerasa 60 U/Kg en infusión cada dos semanas por 9 meses vs. Taliglucerasa 30 U/Kg en infusión cada dos semanas por 9 meses.
Zimran et al. (2015).	Pacientes pediátricos con EG, sin distinción por tipo de EG. Sin tratamiento previo.	<p>Criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hombres y mujeres de 2 a &lt;18 años.</li> <li>Diagnóstico de la EG con actividad de la <math>\beta</math>-glucosidasa ácida leucocitaria <math>\leq</math> 30% de la media del rango de referencia para sujetos sanos.</li> <li>Sujetos que no han recibido TRE en el pasado o que no han recibido TRE en los últimos 12 meses y tienen un ensayo de anticuerpos anti-glucocerebrosidasa negativo.</li> <li>Sujetos que no han recibido TRS en los últimos 12 meses.</li> <li>Sujetos cuya condición clínica, en opinión del investigador, requiera tratamiento con TRE.</li> </ul>	Taliglucerasa 30 U/Kg cada dos semanas vs. Taliglucerasa 60 U/Kg cada dos semanas.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

**Tabla 9.** Resultados de la pregunta orientadora 5

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Resultados
Ben Turkia et al. (2013).	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1, confirmado bioquímicamente por un déficit de actividad de glucocerebrosidasa en leucocitos. Sin terapia previa.	Velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas vs. Imiglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas.	Velaglucerasa es no inferior a imiglucerasa.
González et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1. Sin terapia previa (al menos 30 meses antes).	Velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas vs. Velaglucerasa alfa 45 U/Kg cada 2 semanas.	Ambas dosis mostraron reducciones estadísticamente significativas respecto al basal.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.



**Tabla 9.** Resultados de la pregunta orientadora 5 (continuación)

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Resultados
Zimran et al. (2011).	Pacientes con EG (no restricción por tipo). Sin tratamiento previo.	Taliglucerasa 60 U/Kg en infusión cada 2 semanas por 9 meses vs. Taliglucerasa 30 U/Kg en infusión cada 2 semanas por 9 meses.	Ambas dosis fueron útiles en la mejoría, siendo mejor la dosis de 60U/Kg en reducción del volumen esplénico, aumento de plaquetas.
Zimran et al. (2015).	Pacientes pediátricos con EG. Sin tratamiento previo.	Taliglucerasa 30 U/Kg cada 2 semanas vs. Taliglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas.	El cambio medio porcentual respecto al basal fue de 12,20 y 14,20 para 30 y 60 U respectivamente.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

#### 4.2.6 Pregunta 6 ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de la enfermedad?

Esta pregunta se respondió a partir de 10 ensayos clínicos. En la **tabla 10** se presentan los resultados.

**Tabla 10.** Resultados de la pregunta orientadora 6

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Desenlaces
Ben Turkia et al. (2013).	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1.	Velaglucerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas vs. Imiglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas.	<p><b>Primario:</b> Cambio medio en la concentración de hemoglobina al basal entre ambos grupos (en resultados indican que el margen de no inferioridad fue de -1 g/dL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios respecto al basal entre ambos grupos en plaquetas, volumen esplénico, volumen hepático, quitotriosidasa plasmática y CCL-18.</li> </ul>
Charrow et al. (2018).	Pacientes con EG tipo 1.	Eliglustat tartrato 1 vez al día (100 o 200 mg) vs. Eliglustat tartrato 2 veces al día (100 mg o 200 mg).	<p><b>Primario:</b> Proporción de pacientes que se mantuvieron estables al basal después de 1 año con los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No disminución de Hb &gt;1,5 g/dL.</li> <li>No disminución de plaquetas &gt;25%.</li> <li>No aumento en el volumen esplénico (MN) &gt;25%.</li> <li>No aumento en el volumen hepático (MN) &gt;25%.</li> <li>No más de dos crisis óseas.</li> <li>No enfermedad ósea sintomática (como dolor óseo atribuible a osteonecrosis o fracturas patológicas).</li> </ul> <p><b>Secundarios:</b> cambios respecto al basal en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niveles de HB.</li> <li>Conteo plaquetario.</li> <li>Volumen hepático.</li> <li>Volumen esplénico.</li> <li>Patología de Gaucher (movilidad, crisis y dolor óseo).</li> <li>Patología ósea (densidad mineral ósea de columna y fémur, <i>bone marrow burden score</i> por Resonancia).</li> <li>Quitotriosidasa.</li> <li>Glucosilceramida.</li> <li>MIP1-b.</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

Tabla 10. Resultados de la pregunta orientadora 6 (continuación)

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Desenlaces
Cox et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Eliglustat a dosis según parámetros farmacocinéticos (inicialmente a 50 mg cada 12 h por 4 semanas) vs. Imiglucerasa a dosis previas (30-130 U/Kg).	<p><b>Primario:</b> proporción de pacientes estables a 12 meses según los siguientes criterios (Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. Mol Genet Metab 2009; 96: 164-70.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No disminución de Hb en más de 1,5 g/dL.</li> <li>• No disminución de plaquetas &gt;25%.</li> <li>• No aumento de tamaño esplénico en &gt;25%.</li> <li>• No aumento de tamaño hepático en &gt;20%.</li> </ul> <p><b>Secundarios:</b> cambios en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina.</li> <li>• Plaquetas.</li> <li>• Volumen hepático y esplénico.</li> <li>• Densidad mineral ósea.</li> </ul>
Elstein et al. (2007).	Pacientes con EG tipo 1.	Miglustat solo, miglustat + imiglucerasa vs. Imiglucerasa (30 U/Kg/mes en 33 pacientes y 60 U/Kg/mes en 3 pacientes).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen hepático y esplénico por tomografía no contrastada.</li> <li>• Seguridad.</li> <li>• Calidad de vida.</li> <li>• Ensayos de Quitotriosidasa.</li> </ul>
González et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1.	Velagluerasa alfa 60 U/Kg cada 2 semanas vs. Velagluerasa alfa 45 U/Kg cada 2 semanas.	<p><b>Primario:</b> cambio en la Hb respecto a la basal a los 12 meses en el grupo de 60 U/Kg.</p> <p><b>Secundarios:</b> Hb en el grupo de 45. Cambios en los recuentos planetarios a los 12 meses, cambios en niveles hepáticos y esplénicos, niveles de Quitotriosidasa y CCL18.</p>

Fuente: Elaboración propia a partir de los estudios citados.



**Tabla 10.** Resultados de la pregunta orientadora 6 (continuación)

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Desenlaces
Kishnani et al. (2009).	Pacientes con EG tipo 1.	Imiglucerasa en dosis basales cada 4 semanas (media de 69,70 U/Kg/mes) vs. Imiglucerasa en dosis basales cada 2 semanas (media de 70,40 U/Kg/mes).	<p><b>Primario:</b> Proporción de pacientes que mantuvieron su respuesta clínica basal al mes 24 usando los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No descenso de hemoglobina en más de 1,25 g / dL para las mujeres o 1,50 g / dL para los hombres por debajo del valor inicial del paciente.</li> <li>• No descenso recuento de plaquetas no descendió más del 25% por debajo del valor inicial del paciente y no por debajo de 80.000 mm<sup>3</sup>.</li> <li>• No aumento de los volúmenes de hígado y bazo en un 20% respecto al valor inicial del paciente.</li> <li>• Ausencia de nuevos hallazgos o progresión de la enfermedad ósea, incluidas nuevas fracturas patológicas, infarto medular, lesiones líticas o necrosis avascular.</li> <li>• Sin crisis óseas durante el estudio.</li> </ul> <p><b>Desenlace basado en metas terapéuticas:</b> Basado en un consenso de 2004 (G.M. Pastores, N.J. Weinreb, H. Aerts, G. Andria, T.M. Cox, M. Giral, G. A Grabowski, P.K. Mistry, A. Tytki-Szymanska, <i>Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease</i>, Elsevier: Semin. Hematol. 41 (suppl 5) (2004) 4-14.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina: &gt; 11 g / dL (mujeres); &gt; 12 g / dL (hombres).</li> <li>• Plaquetas: &gt; 100.000 mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Volumen del hígado: &lt;1,25 MN.</li> <li>• Volumen del bazo: &lt;8 MN.</li> <li>• Evaluaciones esqueléticas como se describe para el criterio de valoración principal compuesto.</li> </ul>
Mistry et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Eliglustat 50 o 100 mg 2 veces al día vs. Placebo.	<p><b>Primario:</b> Cambio porcentual en el volumen hepático en múltiplos de lo normal comparado con placebo a los 9 meses comparado con placebo.</p> <p><b>Secundarios:</b> Cambios absolutos desde el valor inicial en el nivel de hemoglobina (en g / dL), cambios porcentuales desde el valor inicial en el volumen hepático (en MN) y cambios porcentuales desde el valor inicial en el recuento de plaquetas.</p>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

**Tabla 10.** Resultados de la pregunta orientadora 6 (continuación)

Autor (Año)	Población	Intervenciones	Desenlaces
Zimran et al. (2011).	Pacientes con EG (no restricción por tipo).	Taliglucerasa 60 U/Kg en infusión cada 2 semanas por 9 meses vs. Taliglucerasa 30 U/Kg en infusión cada 2 semanas por 9 meses.	<p><b>Primario:</b> Cambio en el tamaño del bazo medido por resonancia (cambio porcentual en el volumen esplénico a los 9 meses comparado con el basal).</p> <p><b>Secundarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en el tamaño del hígado (cambio porcentual en el volumen hepático a los 9 meses comparado con el basal).</li> <li>• Cambio en hemoglobina (cambio absoluto en la Hb a los 9 meses comparado con el basal).</li> <li>• Cambio en el conteo plaquetario (cambio absoluto en plaquetas a los 9 meses comparado con el basal).</li> </ul> <p><b>Otros (exploratorios):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cambio en marcadores (quitotriosidasa, CCL-18).</li> <li>• Cambio en densidad mineral ósea y cambio en la fracción de grasa y BM.</li> </ul>
Zimran et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1.	Velaglucerasa alfa en dosis iguales a las que recibía de imiglucerasa previamente.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectividad: cambios en niveles de hemoglobina, plaquetas quitotriosidasa, CCL18, cambio en volúmenes hepáticos y esplénicos por resonancia.</li> <li>• Seguridad: incidencia de eventos adversos.</li> </ul>
Zimran et al. (2015).	Pacientes pediátricos con EG, sin distinción por tipo de EG.	Taliglucerasa 30 U/Kg cada 2 semanas vs. Taliglucerasa 60 U/Kg cada 2 semanas.	<p><b>Primario:</b> cambio medio porcentual en hemoglobina respecto al basal y el rango intercuartílico del cambio porcentual de la Hb respecto al basal.</p> <p><b>Secundarios:</b> cambios porcentuales respecto al basal en volumen esplénico, hepático, conteo plaquetario y quitotriosidasa o CCL18.</p>

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.

#### 4.2.7 Pregunta 7 ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con qué periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento?

Esta pregunta se respondió a partir de 10 ensayos clínicos. En la **tabla 11** se presentan los resultados.

**Tabla 11.** Resultados de la pregunta orientadora 7

Autor (Año)	Población	Instrumentos para la medición del desenlace
Ben Turkia et al. (2013).	Pacientes con diagnóstico clínico de EG tipo 1.	Hemograma, medición de volúmenes hepáticos y esplénicos, quitotriosidasa y CCL18.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.



**Tabla 11.** Resultados de la pregunta orientadora 7 (continuación)

Autor (Año)	Población	Instrumentos para la medición del desenlace
Charrow et al. (2018).	Pacientes con EG tipo 1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoleucograma.</li> <li>• Resonancia abdominal (método indicado para medir el volumen hepático y esplénico).</li> <li>• Seguimiento clínico.</li> </ul> El estudio se hizo a un año con mediciones cada 6 meses.
Cox et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Hemograma, volúmenes hepáticos y esplénicos, densitometría ósea.
Elstein et al. (2007).	Pacientes con EG tipo 1.	Volumen hepático y esplénico por tomografía no contrastada, quitotriosidasa, evaluación de calidad de vida.
González et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1.	Hemograma, volúmenes hepáticos y esplénicos, quitotriosidasa y CCL18.
Kishnani et al. (2009).	Pacientes con EG tipo 1.	El estudio utilizó los siguientes: <b>Laboratorio:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina y plaquetas: basal cada 3 meses.</li> <li>• Química sanguínea: albúmina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa, nitrógeno ureico, calcio, creatinina, lactato deshidrogenasa, fósforo: tamización, mes 24 o discontinuación.</li> <li>• Enzima convertidora de angiotensina, fosfatasa ácida tartato resistente, quitotriosidasa: basal y cada 3 meses.</li> </ul> <b>Volumen hepático y esplénico (por tomografía o resonancia: cada 6 meses).</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rayos X femorales y de columna: basal, meses 12, 24 o discontinuación.</li> <li>• Resonancia de fémures: basal, meses 12, 24 o discontinuación.</li> <li>• Evaluación de movilidad, dolor y crisis ósea: cada 3 meses.</li> <li>• SF-36 Basal y cada 6 meses.</li> </ul> <b>Seguridad:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Examen físico: basal y cada 6 meses.</li> <li>• Eventos adversos: cada visita.</li> <li>• Prueba de embarazo: basal (en mujeres en etapa fértil).</li> </ul>
Mistry et al. (2015).	Pacientes con EG tipo 1.	Hemograma, volúmenes hepáticos y esplénicos, quitotriosidasa y CCL18.
Zimran et al. (2011).	Pacientes con EG (no restricción por tipo).	Volúmenes hepáticos y esplénicos, hemograma, quitotriosidasa, CCL18, densitometría ósea.
Zimran et al. (2013).	Pacientes con EG tipo 1..	Hemograma, CLL18, quitotriosidasa, volúmenes hepáticos y esplénicos.
Zimran et al. (2015).	Pacientes pediátricos con EG, sin distinción por tipo de EG.	Volúmenes hepáticos y esplénicos, hemograma, quitotriosidasa, CCL18.

**Fuente:** Elaboración propia a partir de los estudios citados.



## 5. Recomendaciones

### 5.1 Pregunta 1 ¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher?

- Se debe sospechar enfermedad de Gaucher tipo 1 en sujetos con:
  1. Esplenomegalia masiva no explicada.
  2. Esplenomegalia y/o trombocitopenia no explicada y al menos uno o más de los siguientes:
    - Anemia de causa no clara.
    - Dolor óseo de causa no clara, necrosis avascular o crisis óseas.
    - Gammapatía monoclonal de evolución incierta y origen indeterminado (MGUS).
    - Gammapatía policlonal no explicada de causa no clara.
    - Hepatomegalia de causa no clara.

**Nota:** Se debe considerar la sospecha de enfermedad de Gaucher, después de descartar otras enfermedades como enfermedades malignas, autoinmunes, inflamatorias crónicas e infecciosas.

Se debe sospechar enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3 en sujetos con:

- Esplenomegalia y/o Trombocitopenia.

Y uno o más de los siguientes:

- Hepatomegalia.
- Dolor óseo.

Y síntomas neurológicos como:

- Rigidez o espasticidad con parálisis oculomotora o estrabismo fijo bilateral y signos bulbares (como trastorno severo de la deglución) en tipo 2.
- Oftalmoplejía horizontal, ataxia cerebelar o espasticidad en tipo 3.

Se debe sospechar enfermedad de Gaucher también en pacientes con tamización presintomática positiva.

**Nota:** Los criterios indicados en la recomendación pueden ser confirmados desde diferentes abordajes a partir del signo o manifestación motivo de consulta del paciente y utilizando pruebas diagnósticas (como bioquímicas e imagenológicas que confirmen los hallazgos).

### 5.2 Pregunta 3 ¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher?

- En los pacientes que cumplan criterios de sospecha, se debe realizar confirmación de diagnóstico.
- Para realizar el diagnóstico confirmatorio de enfermedad de Gaucher, debe realizarse la detección de la deficiencia de la enzima  $\beta$ -glucosidasa en leucocitos o fibroblastos.

### 5.3 Pregunta 4 ¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes?

- Dado que la enfermedad de Gaucher es una enfermedad multisistémica, crónica y debilitante que requiere la intervención de múltiples actores del sistema de salud, se considera que el personal de salud mínimo involucrado en el manejo clínico de pacientes con enfermedad de Gaucher debe incluir a: Médicos especialistas en hematología, neurología, gastroenterología, medicina interna o pediatría, ortopedia, genética médica, fisioterapia y otros profesionales de rehabilitación, así como el apoyo a partir de salud mental: psicología, trabajo social.



- Los profesionales deben estar enfocados a la atención de menores de edad o de adultos según el ciclo de vida del paciente (pediátricos o de adultos) según disponibilidad.
- La atención de estos pacientes debe ser integral y concentrada en centros multidisciplinarios donde se eviten costos para los pacientes en traslados, se garantice la adherencia, la calidad, la oportunidad de la prestación de servicios y donde se demuestre o documente la experiencia y personal idóneo para la atención de estos pacientes.

#### 5.4 Pregunta 5 ¿Cuáles son los criterios para inicio de tratamiento de terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio?

- Para el inicio de terapia de reemplazo enzimático en pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3 y:
  - Compromiso de órgano (hematológico, visceral, óseo o pulmonar, entre otros).
  - La dosis para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático debe ser de 60 U/Kg cada 2 semanas ajustado a la concentración final de la presentación del producto con cualquiera de los tres medicamentos aprobados (imiglucerasa, taliglucerasa, velaglucerasa).
- Para enfermedad de Gaucher tipo 2, dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad, farmacocinética de los medicamentos y evidencia disponible, no se considera el uso de ninguna de las terapias de reemplazo enzimático.

#### 5.5 Pregunta 6 ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de manejo de la enfermedad?

- Previo al inicio del tratamiento se deben tener evaluaciones basales de los sistemas posiblemente comprometidos:
  - Hematológico (hemograma automatizado).
  - Visceral (con evaluación volumétrica de hígado y bazo).
  - Óseo.
  - Respiratorio.
  - Neurológico.
- Los métodos elegidos pueden variar, pero el método elegido debe mantenerse en el tiempo para poder comparar respecto a los valores iniciales.
- Las metas terapéuticas de la enfermedad de Gaucher 1 y 3 son las siguientes: **(tabla 12)**.

**Tabla 12.** Metas terapéuticas en el manejo de EG tipo 1 y tipo 3

Compromiso	Metas terapéuticas
Anemia	<p>Aumentar los niveles de hemoglobina en 12 a 24 meses en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 11</math> g/dL en mujeres ni niños.</li> <li>• <math>\geq 12</math> g/dL en hombres.</li> </ul> <p>Eliminar la dependencia a transfusiones.</p> <p>Reducir fatiga, disnea y angina.</p> <p>Mantener los valores de Hb adquiridos en los primeros 12 a 24 meses de terapia.</p>

Fuente: Tomado y adaptado de Pastores et al. (65).

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 12.** Metas terapéuticas en el manejo de EG tipo 1 y tipo 3 (continuación)

Compromiso	Metas terapéuticas
Trombocitopenia.	<p>Todos los pacientes: aumentar el recuento plaquetario durante el primer año para prevenir sangrados espontáneos, quirúrgicos u obstétricos.</p> <p>Pacientes con esplenectomía: normalizar el conteo plaquetario a un año de tratamiento.</p> <p>Pacientes con bazo intacto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombocitopenia moderada de base: el conteo plaquetario debería incrementarse en 1,50 - 2 veces para el primer año y llegar a un nivel bajo-normal para el año 2.</li> <li>• Trombocitopenia grave de base: el conteo plaquetario debería incrementarse en 1,50 para el año 1 y continuar aumentando levemente durante los años 2 a 5 (doblado para el año 2), pero la normalización no es esperada.</li> <li>• Evitar esplenectomía (puede ser necesario en eventos hemorrágicos que amenacen la vida).</li> </ul> <p>Mantener conteos plaquetarios para eliminar el riesgo de sangrado después de que se haya llegado a la respuesta máxima.</p>
Hepatomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,50 veces lo normal.</li> <li>• Reducir el volumen hepático en 20-30% en el año 1 a 2 y en 30-40% en el año 3 a 5.</li> </ul>
Esplenomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y mantener el volumen esplénico a <math>\leq 2</math> a 8 veces lo normal.</li> <li>• Reducir el volumen esplénico en 30-50% en el año 1 y en 50-60% en el año 2 a 5.</li> <li>• Aliviar síntomas relacionados a la esplenomegalia como: distensión abdominal, saciedad temprana, infartos esplénicos nuevos.</li> <li>• Eliminar el hiperesplenismo.</li> </ul>
Enfermedad esquelética.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir o eliminar el dolor óseo en el primer a segundo año.</li> <li>• Prevenir crisis óseas.</li> <li>• Prevenir osteonecrosis y colapso subcondral de articulaciones.</li> <li>• Mejorar la densidad mineral ósea: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes pediátricos: Obtener la masa esquelética normal o ideal y aumentar la densidad mineral ósea cortical y trabecular para el año 2.</li> <li>- Pacientes adultos: aumentar la densidad mineral ósea trabecular a los 3 a 5 años.</li> </ul> </li> </ul>
Crecimiento en pacientes pediátricos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalizar el crecimiento, de tal forma que el paciente llegue a la altura normal según los estándares de la población en los 3 años de tratamiento.</li> <li>• Obtener un inicio de pubertad normal.</li> </ul>
Compromiso pulmonar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revertir el síndrome hepatopulmonar y la dependencia a oxígeno.</li> <li>• Disminuir la hipertensión pulmonar.</li> <li>• Mejorar el estado funcional y la calidad de vida.</li> <li>• Prevenir el deterioro rápido de la enfermedad pulmonar y la muerte súbita.</li> <li>• Prevenir la enfermedad pulmonar con el inicio temprano de TRE y evitar la esplenectomía.</li> </ul>
Salud funcional y bienestar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar o restaurar la función física para realizar actividad de la vida diaria de forma normal y alcanzar el rol funcional.</li> <li>• Mejorar los puntajes desde el basal de instrumentos validados de calidad de vida en los primeros 2 a 3 años o menos, dependiendo de la carga de la enfermedad.</li> </ul>

**Fuente:** Tomado y adaptado de Pastores et al. (65).



### 5.6 Pregunta 7 ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con qué periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento?

- En el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher 1 y 3 en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático, se debería, al menos, incluir los siguientes paraclínicos:
  - Hemograma completo.
  - Volumen hepático y esplénico (por el mismo método realizado desde el inicio).
  - Radiografía panorámica de miembros inferiores y de columna vertebral (AP y lateral), densitometría ósea (por DXA).
  - Estudios para determinar el compromiso y evolución pulmonar (por el mismo método realizado desde el inicio).
  - Examen clínico neurológico en los Gaucher tipo 3, de manera anual e individualizar de acuerdo con hallazgos específicos, debido al compromiso y complicaciones que pueden presentar estos pacientes.
  - Se pueden solicitar otros paraclínicos e imágenes diagnósticas según consideración del grupo tratante y de las manifestaciones del paciente.
- El seguimiento clínico de estos pacientes debe tener una periodicidad cada 3 a 6 meses cuando no están estabilizados y cada 6 a 12 meses una vez se encuentran en metas terapéuticas.
- Es importante considerar la evaluación de calidad de vida de estos pacientes, si bien no existen escalas de calidad de vida relacionada con la salud desarrolladas y validadas específicas en pacientes con enfermedad de Gaucher, existen escalas genéricas validadas en Colombia que pueden utilizarse. La evaluación clínica debe incluir una evaluación de calidad de vida relacionado con la salud (por ejemplo, la versión validada del SF - 36 en adultos y en niños: *Child Health Questionnaire Kidscreen*, PEDSQOL).

## 6. Referencias bibliográficas

1. Nagral A. Gaucher Disease. J Clin Exp Hepatol [En línea]. 2014 Mar 1;4(1):37-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.005>
2. El Congreso de Colombia. Ley 1392 de 2010. 2010 p. 6.
3. El Congreso de Colombia. Ley 1438 de 2011. 2011 p. 51.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Respuesta radicado No 202242300397622 (PQRS). 17 de febrero de 2022.
5. Pinto D, Parra O, Dennis R. La carga económica de la enfermedad de Gaucher y Fabry en Colombia. 2008.
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015. 2015 p. 18.
7. El Congreso de Colombia. Ley Estatutaria No. 1751 de 2015. 2015.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 651 de 2018. 2018 p. 97.
9. Mistry PK, Sadan S, Yang R, Yee J, Yang M. Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. Am J Hematol. 2007 Aug;82(8):697-701.
10. Nalysnyk L, Hamed A, Hurwitz G, Simeone J, Rotella P. A comprehensive literature review of the burden of gaucher disease. Value Heal [En línea]. 2014;17(7):A391. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed15&NEWS=N&AN=71672795>
11. Rosenbloom BE, Weinreb NJ. Gaucher disease: a comprehensive review. Crit Rev Oncog. 2013;18(3):163-75.
12. Stirnemann J, Belmatoug N, Camou F, Serratrice C, Froissart R, Caillaud C, et al. A Review of Gaucher Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatments. Int J Mol Sci [Internet]. 2017;18(2). Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/441>
13. Dandana A, Ben Khelifa S, Chahed H, Miled A, Ferchichi S. Gaucher Disease: Clinical, Biological and Therapeutic Aspects. Pathobiology [En línea]. 2016;83(1):13-23. Disponible en: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000440865>
14. DynaMed [En línea]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T114844, Gaucher Disease; [updated 2018 Nov 30, cited 21/10/2021]. Disponible en: <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T114844>. Registration and login required.
15. Rezk SA, Usmani N, Woda BA. Non-neoplastic Histiocytic Proliferations of Lymph Nodes and Bone Marrow. In: Jaffe MD ES, Arber MD DA, Campo MD E, Harris MD NL, Quintanilla-Martinez MD L, editors. Hematopathology [En línea]. Elsevier I. 2017. p. 957-968.e5. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es#!/content/3-s2.0-B9780323296137000521>
16. Nalysnyk L, Rotella P, Simeone JC, Hamed A, Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. Hematology [En línea]. 2017;22(2):65-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1240391>
17. Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. Pediatrics. 2000 Jan;105(1):e10.
18. Mechtler TP, Stary S, Metz TF, De Jesús VR, Greber-Platzer S, Pollak A, et al. Neonatal screening for lysosomal storage disorders: feasibility and incidence from a nationwide study in Austria. Lancet (London, England). 2012 Jan;379(9813):335-41.
19. Burton BK, Charrow J, Hoganson GE, Waggoner D, Tinkle B, Braddock SR, et al. Newborn Screening for Lysosomal Storage Disorders in Illinois: The Initial 15-Month Experience. J Pediatr [En línea]. 2017 Nov 1;190:130-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.048>
20. Hopkins P V, Campbell C, Klug T, Rogers S, Raburn-Miller J, Kiesling J. Lysosomal Storage Disorder Screening Implementation: Findings from the First Six Months of Full Population Pilot Testing in Missouri. J Pediatr [En línea]. 2015 Jan 1;166(1):172-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.023>
21. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia [En línea]. Bogotá; 2017 [cited 2021 Nov 22]. Disponible en: [https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia\\_de\\_Adopcion\\_VE.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia_de_Adopcion_VE.pdf)
22. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol [En línea]. 2016 Jan 1;69:225-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>



23. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Can Med Assoc J* [En línea]. 2010 Dec 14;182(18):E839 LP-E842. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/182/18/E839.abstract>
24. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [En línea]. 2011;343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
25. Whiting P, Rutjes A, Westwood M, Mallett S, Deeks J, Reitsma J, et al. QUADAS-2: A Revised Tool for the Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies. *Ann Intern Med* [En línea]. 2011;155(8):529-36. Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
26. Carrasquilla G, Pulido A, de la Hoz A, Alviar K, Velandia O, Guerrero R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá; 2014.
27. Revel-Vilk S, Zimran A, Fuller M. Value of glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a biomarker in gaucher disease: A systematic literature review. *Int J Mol Sci* [En línea]. 2020;21(19):1-33. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7159/pdf>
28. Raskovalova T, Deegan PB, Pavlova E, Mistry PK, Yang R, Zimran A, et al. Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data. *Haematologica* [En línea]. 2020;105(5). Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/haematol/early/2020/01/27/haematol.2019.236083.full.pdf>
29. Iyer NS, Gimovsky AC, Ferreira CR, Critchlow E, Al-Kouatly HB. Lysosomal storage disorders as an etiology of nonimmune hydrops fetalis: A systematic review. *Clin Genet*. 2021;100(5):493-503.
30. Hernández-Vásquez A, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, LastNameMartí SG, Alcaraz A, et al. Informe de Respuesta Rápida N°455. Terapia de sustitución enzimática en enfermedad de Gaucher. [En línea]. Ciudad de Buenos Aires, Argentina; 2016 Jan [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/03/981922/iecs-irr-4551.pdf>
31. CADTH. Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Gaucher Disease Type 1: Clinical Effectiveness. Ottawa: CADTH; 2017 Aug.
32. Young C, Frey N. Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Gaucher Disease Type 1: Clinical Effectiveness [En línea]. Ottawa; 2017 Aug [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RB1127\\_Gaucher\\_Disease\\_FinalUpdated.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RB1127_Gaucher_Disease_FinalUpdated.pdf)
33. Vera Cala LM, Serrano Gómez SE, Cortés A, Estrada I, Gáfaró A. Validez de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, revisión sistemática. *MedUNAB* [En línea]. 2017 Aug 4;20 (2 SE-Revisión sistemática):201-6. Disponible en: <https://revistas.unab.edu.co/index.php/medunab/article/view/3247>
34. Fiestas F, Peralta V, Burela P, Rivera P, Herrera C, Vidal G. Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n.º 020-SDEPF-YOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y seguridad de imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 [En línea]. Lima; 2019 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_020\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_020_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf)
35. Aramburu A. Imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher INSTITUTO NACIONAL DE SALUD [En línea]. Lima, Perú; 2018 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/01/970060/unagesp-ets-001-2018-imiglucerasa-enfermedad-de-gaucher.pdf>
36. CADTH. Clinical Review Report ELIGLUSTAT (Cerdelga) [En línea]. Ottawa; 2017 Aug [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511\\_Cerdelga\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0511_Cerdelga_CL_Report_e.pdf)
37. Tafelski S. Anaesthesia recommendations for patients suffering from Gaucher disease [En línea]. 2017 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: <https://www.orpha.net/data/patho/Ans/en/Gaucher-disease-en.pdf>
38. CADTH Drug Reimbursement Recommendation Version: 1.0 [En línea]. 2017 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0511\\_complete\\_Cerdelga\\_Jul\\_28\\_17\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0511_complete_Cerdelga_Jul_28_17_e.pdf)
39. UnitedHealthcare. Intravenous Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease UnitedHealthcare® Community Plan Medical Benefit Drug Policy Intravenous Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease [En línea]. 2021 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: <https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/intravenous-enzyme-replacement-therapy-gaucher-disease-cs.pdf>
40. NICE. Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease Highly specialised technologies guidance [En línea]. 2017 [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/hst5](http://www.nice.org.uk/guidance/hst5)

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

41. Puri RD, Verma IC, Kapoor S, Kishnani PS, Dalal A, Gupta N, et al. Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India - Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatr* [En línea]. 2018;55(2):143–53. Disponible en: <http://www.springer.com/medicine/pediatrics/journal/13312>
42. AustralinaGovernment Department of Health. Life Saving Drugs Program - Gaucher disease - Guidelines [En línea]. 2018 Mar [cited 2022 Jan 3]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-gaucher-disease-type-1-guidelines.pdf>
43. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med* [En línea]. 2017;37:25–32. Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/ejim>
44. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, Zimran A, Kabra M, Lukina EA, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol*. 2013;88(3):179–84.
45. Charrow J, Fraga C, Gu X, Ida H, Longo N, Lukina E, et al. Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial. *Mol Genet Metab*. 2018;123(3):347–56.
46. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;385(9985):2355–62.
47. Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, et al. Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*. 2007;110(7):2296–301.
48. González DE, Turkia HB, Lukina EA, Kisinovsky I, Dridi MF, Elstein D, et al. Enzyme replacement therapy with velaglucerase alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study. *Am J Hematol*. 2013;88(3):166–71.
49. Kishnani PS, DiRocco M, Kaplan P, Mehta A, Pastores GM, Smith SE, et al. A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerase (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1. *Mol Genet Metab*. 2009;96(4):164–70.
50. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *Jama*. 2015;313(7):695–706.
51. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, Petakov M, Blanco-Favela F, Muñoz ET, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood*. 2011;118(22):5767–73.
52. Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, Elstein D, Paz A, Brill-Almon E, et al. Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2015;54(1):9–16.
53. Zimran A, Pastores GM, Tylki-Szymanska A, Hughes DA, Elstein D, Mardach R, et al. Safety and efficacy of velaglucerase alfa in Gaucher disease type 1 patients previously treated with imiglucerase. *Am J Hematol*. 2013 Mar;88(3):172–8.
54. Mehta A, Rivero-Arias O, Abdelwahab M, Campbell S, McMillan A, Rolfe M, et al. Scoring system to facilitate diagnosis of Gaucher disease. *Intern Med J* [En línea]. 2020;50(12):1538–46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33174353/>
55. Huang Y, Jia X, Tang C, Liu S, Sheng H, Zhao X, et al. High risk screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia in China: 55 cases identified. *Clin Chim Acta* [En línea]. 2020;506:22–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165122/>
56. Razeq A, Abdalla A, Barakat T, El-Taher H, Ali K. Multi-parametric MR imaging using apparent diffusion coefficient and fat fraction in quantification of bone marrow in pediatrics with Gaucher disease. *Clin Imaging* [En línea]. 2018;51:318–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29958157/>
57. Mozafari H, Taghikhani M, Khatami S, Alaei M, Vaisi-Raygani A, Rahimi Z. Chitotriosidase Activity and Gene Polymorphism in Iranian Patients with Gaucher Disease and Sibling Carriers. *Iran J child Neurol* [En línea]. 2016;10(4):62–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27843468/>
58. Rolfs A, Giese A, Grittner U, Mascher D, Elstein D, Zimran A, et al. Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients. *PLoS One* [En línea]. 2013;8(11):e79732. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24278166/>
59. Cassinero E, Motta I, Cappellini MD, Consonni D, Stroppiano M, Tappino B, et al. Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia. *Sci Rep*. 2021;11(1):2594.



60. Stroppiano M, Corsolini F, Lanza F, Stroppiana G, Filocamo M, Calevo MG, et al. Validity of beta-d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem*. 2014;47(13-14):1293-6.
61. Lei K, Zhao Y, Sun L, Liang H, Luo R, Sun X, et al. A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China. *Orphanet J Rare Dis* [En línea]. 2018;13(1):48. Disponible en: <http://www.ojrd.com/>
62. Kadali S, Kolusu A, Sunkara S, Gummadi MR, Undamatla Jayanthi A, Undamatla J. Clinical evaluation of chitotriosidase enzyme activity in Gaucher and Niemann Pick A/B diseases: A retrospective study from India. *Clin Chim Acta* [En línea]. 2016;457:8-11. Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/clinchim>
63. Stejskal L, Bodzasova C, Kucerova Z, Bizonova J, Januskova M, Tothova E, et al. Screening of gaucher disease type 1 in non-as-hkenazic population-a pilot project in moravian-slesian region. *Haematologica* [En línea]. 2015;100(SUPPL. 1):766. Disponible en: [http://www.haematologica.org/content/100/supplement\\_1/1.full-text.pdf+html](http://www.haematologica.org/content/100/supplement_1/1.full-text.pdf+html)
64. QUADAS-2 Resources | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol [En línea]. [cited 2022 Jan 12]. Disponible en: <https://www.bristol.ac.uk/population-health-sciences/projects/quadas/resources/>
65. Pastores GM, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralt M, Grabowski GA, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol* [En línea]. 2004;41(SUPPL. 5):4-14. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=39311677>
66. Vera L, Cortés A, Serrano S, Estrada I, Gáfaró A, Camacho P. Análisis de costo-efectividad de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa en pacientes con enfermedad de Gaucher en Colombia [En línea]. Bogotá; 2014 Oct [cited 2022 Jan 4]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/Archivos/73/Evaluación Económica Gaucher.pdf>



## 7. Anexos

### **Anexo 1. Proceso de participación: panel para definición del alcance de las recomendaciones para la enfermedad de Gaucher**

#### **1. Introducción**

"La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen"(1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

#### **2. Objetivo**

Refinar las preguntas y el alcance de la herramienta técnica de la enfermedad de Gaucher, basados en la evidencia sobre las prácticas que orientan el flujo de atención de los pacientes dentro del sistema de salud, facilitando la atención oportuna y promoviendo mejores resultados en salud.

#### **3. Metodología**

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

#### **4. Identificación de los actores**

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.
- Sociedad Colombiana de Pediatría/Comité de Genética Médica.
- Asociación Colombiana de Gastroenterología.



- Colegio Colombiano de Gastroenterología Pediátrica.
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.
- Clínica de Errores Innatos del Metabolismo/Hospital San Ignacio.
- Asociación Colombiana de Neurología Infantil.
- Asociación Colombiana de Neurología.
- Asociación Colombiana de Genética Humana.
- Sociedad Colombiana de Ortopedia Infantil.

Con esta identificación, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación en el proceso. Para asegurar mayor representatividad, también se contactaron expertos individuales con conocimiento en el tema.

La lista final de los actores participantes se presenta en la siguiente tabla:

### Participantes activos.

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.	Adriana Linares Ballesteros	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en oncohematología pediátrica y en bioética.
2		María Helena Solano Trujillo	Médica cirujana. Especialista en medicina interna y en hematología. Actual Jefe del Departamento Médico del Hospital San José.
3	Asociación Colombiana de Neurología Infantil-ASCONI.	Lisette Cabarcas Castro	Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias.
4		Martha Cecilia Piñeros Fernández	Médica cirujana. Especialista en neurología infantil y en epidemiología. Máster en enfermedades raras y en enfermedades metabólicas hereditarias. Miembro Junta Directiva ASCONI.
5	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas-ACMGEN.	Ignacio Manuel Zarante Montoya	Médico cirujano. Magíster en biología con énfasis en genética. Doctor en ciencias biológicas. Coordinador Programa de Vigilancia y seguimiento de niños con Defectos Congénitos, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Presidente Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.
6		Fernando Suárez Obando	Médico cirujano. Especialista en genética médica y en bioética. Magíster en epidemiología clínica y Magíster en bioinformática e informática médica. Doctorando en epidemiología clínica. Director del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana.
8	Experto Independiente	Verónica Botero Osorio	Médica cirujana. Especialista en pediatría, y especialista en gastroenterología y hepatología.

Fuente: IETS, 2021.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

El equipo técnico del proyecto que acompañó el panel se lista a continuación:

## Equipo técnico del proyecto.

No.	Nombre	Perfil
1	Aní Cortés	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
2	Elsa Beltrán	Antropóloga e Investigadora Cualitativa Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
3	Camilo de la Pava	Especialista en Análítica de la Cuenta de Alto Costo.
4	Ana María Valbuena	Coordinadora de Gestión del Conocimiento de la Cuenta de Alto Costo.
5	Daniel Felipe Patiño Lugo	Profesor Universidad de Antioquia y coordinador de la unidad de evidencia para la toma de decisiones.
6	Iván Darío Flórez	Médico Pediatra. Profesor de la Universidad de Antioquia.
7	Juan Camilo Martínez	Delegado Universidad de Antioquia.
8	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social.

Fuente: IETS, 2021.

## 5. Desarrollo del espacio participativo

Como se mencionó en la introducción del presente informe, la metodología de involucramiento de actores en este ejercicio fue el panel de expertos, el cual se define como un grupo de especialistas, quienes se reúnen para discutir y emitir un juicio colectivo y consensuado sobre el asunto de interés (2).

Conforme a lo requerido por el grupo desarrollador, se llevó a cabo el panel virtual el día 14/10/2021, a las 6:00 PM, por la plataforma Zoom.

## 6. Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, se detallan las categorías de participación:



## Categorías de participación.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2021.

Para el caso particular, a todos los delegados se les asignó la categoría de participación A.

## Anexo 2. Términos y bitácoras de búsqueda

### Primera etapa: Búsqueda de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y evaluaciones de tecnologías en salud

Reporte de búsqueda No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>("Gaucher Disease"[MeSH Terms] OR "gaucher*" [Title/Abstract] OR "GBA Deficiency" [Title/Abstract] OR "Ker- asin thesaurismosis" [Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase" [MeSH Terms] OR "Glucosylceramidase Defi- ciency" [Title/Abstract] OR "glucocerebrosidase" [Title/Abstract] OR "cerebroside lipidosis" [Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase Deficiency" [Title/Abstract] OR "beta-glucosidase deficiency" [Title/Abstract] OR "gluco- sylceramide lipidosis" [Title/Abstract] OR "lipoid histiocytosis" [Title/Abstract]) AND ("practice guideline" [Pub- lication Type] OR "Guideline" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "guide*" [Title/Abstract] OR "Practice Guidelines as Topic" [MeSH Terms] OR "Consensus Development Con- ferences as Topic" [MeSH Terms] OR "recommend*" [Title] OR "consensus" [Title] OR ("Review" [Publication Type] OR "systematic review" [Publication Type] OR "Review" [Title/Abstract] OR "Systematic Reviews as Topic" [MeSH Terms] OR "Review Literature as Topic" [MeSH Terms] OR "systematic review" [Filter] OR "guidance" [Title/Ab- stract] OR "Protocol*" [Title/Abstract]))</i>

Referencias identificadas 308

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

## Reporte de búsqueda No.2

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Gaucher Disease/ or gaucher\$ disease.tw.</i></li> <li>2. <i>Glucosylceramidase/ or Glucosylceramid\$.tw.</i></li> <li>3. <i>(GBA Deficiency or Kerasin thesaurismosis or cerebroside lipidosis or beta-glucosidase or lipoid histiocytosis).tw.</i></li> <li>4. <i>or/1-3</i></li> <li>5. <i>(exp practice guideline/ or guidelines/ or practice guidelines/ or practice guideline.pt. or guideline.pt. or consensus development conference.pt. or practice guideline\$.tw. or practice parameter\$.tw. or recommendation\$.tw. or recommendation\$.tw. or guideline\$.ti. or consensus.ti.) not (comment or letter or editorial or note or erratum or short survey or news or newspaper article or patient education handout or case report or historical article).pt. not animal/</i></li> <li>6. <i>meta-analys:.mp. or search:.tw. or review.pt.</i></li> <li>7. <i>or/5-6</i></li> <li>8. <i>4 and 7</i></li> <li>9. <i>limit 8 to human</i></li> </ol>
Referencias identificadas	689

## Reporte de búsqueda No.3

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	BVS
Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: ("evaluation_studies" OR "health_technology_assessment" OR "clinical_trials" OR "guideline" OR "risk_factors_studies" OR "policy_brief" OR "prevalence_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation")
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>(gaucher) OR (glucosylceramidase) OR (glucocerebrosidase) OR ("GBA Deficiency") AND ( db:(("LILACS" OR "IBECS" OR "BRISA" OR "BDENF" OR "BINACIS" OR "CUMED" OR "SES-SP" OR "BBO" OR "coleccionaSUS" OR "LIPECS") AND type_of_study:(("evaluation_studies" OR "health_technology_assessment" OR "clinical_trials" OR "guideline" OR "risk_factors_studies" OR "policy_brief" OR "prevalence_studies" OR "prognostic_studies" OR "etiology_studies" OR "systematic_reviews" OR "health_economic_evaluation"))</i>
Referencias identificadas	35



#### Reporte de búsqueda No.4

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Cochrane library (CDRS)
Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones Cochrane.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>"Gaucher diseases" in Title Abstract Keyword - (Word variations have been searched).</i>
Referencias identificadas	2 revisiones

#### Reporte de búsqueda No.5

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	Propia de la base de datos
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones sistemáticas, y Sumarios de RS.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>(title:(title:"Gaucher Disease") OR abstract:"Gaucher Disease")) OR abstract:(title:"Gaucher Disease") OR abstract:"Gaucher Disease")) OR (title:"Glucosylceramidase Deficiency") OR abstract:"Glucosylceramidase Deficiency"))</i>
Referencias identificadas	23 RS y 11 Sumarios

#### Reporte de búsqueda No.6

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Elsevier
Plataforma	Science Direct
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: Revisiones, GPCs y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>"gaucher disease" AND "practice guidelines"</i>
Referencias identificadas	8 guías

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

## Reporte de búsqueda No.7

Tipo de búsqueda	Estratégica
Base de datos	Portales y directorios de GPCs
Plataforma	Portales y directorios de GPCs
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: GPCs, recomendaciones y consensos de expertos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	" <i>gaucher disease</i> "



## Reporte de búsqueda No.7

15 GPCs

Alemania. *Anaesthesia recommendations for patients suffering from Gaucher disease.*

Last date of modification: November 2017.

OrphanAnesthesia. a project of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine.

<https://www.orpha.net/data/patho/Ans/en/Gaucher-disease-en.pdf>

UK. NICE. *Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease.*

*Highly specialised technologies guidance 2017.*

<https://www.nice.org.uk/guidance/hst5/resources/eliglustat-for-treating-type-1-gaucher-disease-pdf-1394902566853>

UK. NICE encourages the company, NHS England and treatment centres to collect more evidence, particularly on the longer-term benefits and costs of eliglustat and enzyme replacement therapy for treating type 1 Gaucher disease.

*Costs of eliglustat and enzyme replacement therapy for treating type 1 Gaucher disease.*

*Research recommendation. 12 October 2018.*

<https://www.nice.org.uk/researchrecommendation/nice-encourages-the-company-nhs-england-and-treatment-centres-to-collect-more-evidence-particularly-on-the-longer-term-benefits-and-costs-of-eliglustat-and-enzyme-replacement-therapy-for-treating-type-1-gaucher-disease>

Australia. *Guidelines for the treatment of Gaucher disease through the Life Saving Drugs Program.*

Department of Health - March 2018 version. Document format updated November 2020.

*The Life Saving Drugs Program.*

<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/11/life-saving-drugs-program-gaucher-disease-type-1-guidelines.pdf>

Canada. *Ontario Guidelines for treatment of Gaucher Disease by enzyme replacement with imiglucerase or velaglucerase, or substrate reduction therapy with miglustat.*

*Version 9; August 2011.*

<http://www.garrod.ca/wp-content/uploads/ONTARIO-GUIDELINES-FOR-TREATMENT-OF-GAUCHER-August-2011-2.pdf>

Canada. *Eliglustat Tartrate, Miglustat, Imiglucerase, Velaglucerase or a Combination of These for the Treatment of Gaucher Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Safety.*

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - 22 December 2011.

<https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2011/RC0312-000%20Gaucher%20Disease%20final.pdf>

Canada. *Enzyme Replacement Therapy and Eliglustat for Gaucher Disease Type 1: Guidelines.*

*Last Updated : September 23, 2019. CADTH RAPID RESPONSE REPORT: REFERENCE LIST.*

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2019/RA1073-%20Gaucher%20Disease%20Final.pdf>

Canada. *Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Gaucher Disease Type 1: Clinical Effectiveness.*

*Last Updated : August 14, 2017. CADTH RAPID RESPONSE REPORT: SUMMARY OF ABSTRACTS.*

<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RB1127%20Gaucher%20Disease%20Final%20Updated.pdf>

Canada. *Eliglustat (Cerdelga).*

*Project Line: Reimbursement Review. Last Updated: Dec 15, 2016.*

<https://www.cadth.ca/eliglustat>

Canada. *Velaglucerase alfa (VPRIV).*

*Project Line: Reimbursement Review. Last Updated: Oct 28, 2010.*

<https://www.cadth.ca/velaglucerase-alfa>

France. *Gaucher disease National Diagnosis and Treatment Protocol.*

*Guide for Doctors : Long-Term Conditions January 2007.*

Haute Autorité de Santé Communications Department.

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ven\\_gaucher\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ven_gaucher_web.pdf)

USA. FDA. *Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model.*

*Not for implementation. Contains non-binding recommendations. Guidance document.*

*Draft Guidance for Industry. Draft Guidance for Industry. DECEMBER 2017.*

<https://www.fda.gov/media/109465/download>

USA. *Gaucher disease. A strategic collaborative approach from EMA and FDA.*

*Paediatric Investigation Plan (EMA) / Pediatric Study Plan (FDA). 2014.*

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/gaucher-disease-strategic-collaborative-approach-european-medicines-agency-food-drug-administration_en.pdf)

USA. *Intravenous Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease*

*Policy Number: CS2021D0048M Effective Date: July 1, 2021*

*United Healthcare Community Plan Medical Benefit Drug Policy.*

*American multinational managed healthcare and insurance company based in Minnetonka, Minnesota.*

<https://www.uhcprovider.com/content/dam/provider/docs/public/policies/medicaid-comm-plan/intravenous-enzyme-replacement-therapy-gaucher-disease-cs.pdf>

USA. *Project Title: Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Storage Disorders.*

*Evidence-based Practice Center. Technical Brief Protocol.*

*Amendment Date(s) if applicable: August 28, 2012 (Amendments Details--see Section VII).*

[https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/lysosomal-storage-diseases-therapies\\_research-protocol.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/lysosomal-storage-diseases-therapies_research-protocol.pdf)

USA. *Research Review Title: Enzyme-Replacement Therapies for Lysosomal Storage Diseases.*

*Technical Brief Disposition of Comments Report.*

*Draft review available for public comment from March 13, 2012, to April 9, 2012.*

[https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related\\_files/lysosomal-storage-diseases-therapies\\_disposition-comments.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/lysosomal-storage-diseases-therapies_disposition-comments.pdf)

USA. *Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals.*

*ACMG. American College of Medical Genetics. STANDARDS AND GUIDELINES.*

<https://www.nature.com/articles/gim9201178.pdf>

Referencias  
identificadas



# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

## Reporte de búsqueda No.7

Directorios, clearinhouses y registros de GPC consultados sin resultados

American College of Physicians. *Clinical Guidelines & Recommendations*  
<https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines>

Australian Clinical Practice Guidelines  
[https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/simple\\_search?search=gaucher&search\\_type=free\\_text\\_search](https://www.clinicalguidelines.gov.au/portal/simple_search?search=gaucher&search_type=free_text_search)

Canadian Medical Association  
<https://www.cma.ca/global-search?searchTerm=%22%5C%22%5C%22gaucher+disease%5C%22%5C%22%22>

CPG Infobase. *Canadian clinical practice guidelines (CPGs)*  
<https://joulecma.ca/cpg/homepage/?q=gaucher>

ECRI Library  
<https://www.ecri.org/search-results?phrase=gaucher>

Italia. *National Guideline Clearinghouse*  
<https://archive-it.org/collections/5265?q=gaucher&page=1&show=Sites>

GuíaSalud. Biblioteca de GPC del Sistema Nacional de Salud (SNS) de España  
[https://portal.guiasalud.es/busqueda/?\\_sf\\_s=gaucher&post\\_types=gpc](https://portal.guiasalud.es/busqueda/?_sf_s=gaucher&post_types=gpc)

Guideline Central  
[https://www.guidelinecentral.com/?s=gaucher&post\\_type\[\]=post&post\\_type\[\]=page&s=gaucher](https://www.guidelinecentral.com/?s=gaucher&post_type[]=post&post_type[]=page&s=gaucher)

Guidelines UK  
<https://www.guidelines.co.uk/searchresults?qkeyword=gaucher>

Guidelines International Network  
<https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-network?search=%22gaucher%20disease%22&type=search>

Medscape. *New Clinical Practice Guidelines*  
<https://reference.medscape.com/features/guidelines>

National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH)  
<https://search.usa.gov/search?utf8=%E2%9C%93&affiliate=nccih&query=gaucher&searchsubmitbutton=>

NGC National Guideline Clearinghouse. Maastricht University  
<https://library.maastrichtuniversity.nl/collections/databases/ngc/>

New Zealand Guidelines Group (NZGG)  
<https://www.moh.govt.nz/NoteBook/nbbooks.nsf/MoHWebSearchResults?SearchView&query=gaucher&searchfuzzy=true&searchorder=1>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network  
<https://www.sign.ac.uk/search-results?q=gaucher&LibGo=Search>

Singapore Ministry of Health  
<https://www.moh.gov.sg/hpp/all-healthcare-professionals/guidelines>

South Africa National Department of Health  
<https://www.health.gov.za/?s=gaucher>



#### Reporte de búsqueda No.8

Tipo de búsqueda	Manual
Base de datos	Google
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	25 OCT 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Portales de asociaciones y organizaciones especializadas en GD.
Estrategia de búsqueda (resultados)	" <i>gaucher disease</i> "

6 organizaciones

*EWGGD. European Working Group on Gaucher Disease is a non-profit network established to promote clinical and basic research into Gaucher disease for the ultimate purpose of improving the lives of patients with this disease.*  
<https://www.ewggd.com/publications/>

*USA. National Institutes of Health. Gaucher Disease Information Page.*  
<https://www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Gaucher-Disease-Information-Page>  
<https://medlineplus.gov/gaucherdisease.html>

Referencias identificadas

*USA. The National Gaucher Foundation (NGF) is an independent nonprofit dedicated to serving U.S. patients with Gaucher disease and their families. Through financial support, educational programming, patient services, and collaboration with medical professionals, NGF empowers Gaucher patients to live a better today.*  
<https://www.gaucherdisease.org/gaucher-diagnosis-treatment/treatment/>

*USA. Gaucher Institute by Takeda Pharmaceutical Company Limited.*  
<https://www.gaucher-institute.com/burden-of-disease/gaucher-disease>  
Publicaciones. <https://www.gaucher-institute.com/publications--expert-insight>

*USA. Gaucher Disease Report*  
*NORD - National Organization for Rare Disorders*  
<https://rarediseases.org/rare-diseases/gaucher-disease/>

*Gaucher Disease News*  
*is strictly a news and information website about the disease by BIONEWS INC.*  
<https://gaucherdiseasenews.com/>

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

## Segunda etapa: Búsqueda de ensayos clínicos y estudios de pruebas diagnósticas

Reporte de búsqueda No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	13 NOV 2011
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: estudios de pruebas diagnósticas.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p>("Gaucher Disease"[MeSH Terms] OR "gaucher*" [Title/Abstract] OR "GBA Deficiency"[Title/Abstract] OR "Kerasin thesaurismosis"[Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase"[MeSH Terms] OR "Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "glucocerebrosidase"[Title/Abstract] OR "cerebroside lipidosis"[Title/Abstract] OR "Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract] OR "beta-glucosidase deficiency"[Title/Abstract] OR "glucosylceramide lipidosis"[Title/Abstract] OR "lipoid histiocytosis"[Title/Abstract]) AND ("sensitiv*" [Title/Abstract] OR "sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("predictive"[Title/Abstract] AND "value*" [Title/Abstract]) OR ("predictive value of tests"[MeSH Terms] OR ("predictive"[All Fields] AND "value"[All Fields] AND "tests"[All Fields]) OR "predictive value of tests"[All Fields]) OR "accuracy*" [Title/Abstract])</p>
Referencias identificadas	333

Reporte de búsqueda No.2	
Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	13 NOV 2011
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: estudios de pruebas diagnósticas.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Gaucher Disease/ or gaucher\$ disease.tw.</i></li> <li>2. <i>Glucosylceramidase/ or Glucosylceramid\$.tw.</i></li> <li>3. <i>(GBA Deficiency or Kerasin thesaurismosis or cerebroside lipidosis or beta-glucosidase or lipoid histiocytosis).tw.</i></li> <li>4. <i>or/1-3.</i></li> <li>5. <i>sensitiv:.tw. or diagnostic accuracy.sh. or diagnostic.tw.</i></li> <li>6. <i>4 and 5.</i></li> <li>7. <i>limit 6 to human.</i></li> <li>8. <i>parkinson.tw.</i></li> <li>9. <i>7 not 8.</i></li> </ol>
Referencias identificadas	999



### Reporte de búsqueda No.3

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	12 de noviembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Experimentos aleatorizados, controlados.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<pre> (((((((((((Gaucher Disease[MeSH Terms]) OR ("gaucher*[Title/Abstract]) OR ("GBA Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("Keratin thesaurismosis"[Title/Abstract]) OR ("Glucosylceramidase"[MeSH Terms]) OR ("glucocerebrosidase"[Title/Abstract]) OR ("cerebroside lipidosis"[Title/Abstract]) OR ("Glucosylceramidase Deficiency"[Title/Abstract]) OR ("beta-glucosidase deficiency"[Title/Abstract]) OR ("glucosylceramide lipidosis"[Title/Abstract]) OR ("lipoid histiocytosis"[Title/Abstract]) AND ((((((((((((((Enzyme Replacement Therapy[MeSH Terms]) OR ("Enzyme Replacement Therapy"[Title/Abstract]) OR (Enzyme Inhibitors[MeSH Terms]) OR ("Enzyme Inhibitors"[Title/Abstract]) OR (Enzyme Inhibitors[Pharmacological Action]) OR (Velaglucerase alfa, human[Supplementary Concept]) OR ("Velaglucerase alfa"[Title/Abstract]) OR (imiglucerase[Supplementary Concept]) OR (Cerezyme[Title/Abstract]) OR (taliglucerase alfa[Supplementary Concept]) OR (taliglucerase alfa[Title/Abstract]) OR (elelyso[Title/Abstract]) OR (miglustat[Supplementary Concept]) OR (miglustat[Title/Abstract]) OR ("n butyl deoxynojirimycin"[Title/Abstract]) OR (eliglustat[Supplementary Concept]) OR (eliglustat[Title/Abstract]) OR (Cerdelga[Title/Abstract]) OR ("eliglustat tartrate"[Title/Abstract]) OR ("Genz-112638"[Title/Abstract])) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract])           </pre>
Referencias identificadas	49

### Reporte de búsqueda No.4

Tipo de búsqueda	Sistemática o estratégica
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	12 de noviembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite aplicado
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Experimentos clínicos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<pre> #1 'gaucher disease'/exp OR 'gaucher disease':ti,ab,kw OR gaucher:ti,ab,kw OR 'keratin thesaurismosis':ti,ab,kw OR glucosylceramidase:ti,ab,kw OR glucocerebrosidase:ti,ab,kw OR 'cerebroside lipidosis':ti,ab,kw OR 'glucosylceramidase deficiency':ti,ab,kw OR 'beta-glucosidase deficiency':ti,ab,kw OR 'glucosylceramide lipidosis':ti,ab,kw OR 'lipoid histiocytosis':ti,ab,kw 11081  #2 'enzyme replacement'/exp OR 'enzyme replacement therapy':ti,ab,kw OR 'enzyme inhibitor'/exp OR 'enzyme inhibitors':ti,ab,kw OR 'velaglucerase alfa'/exp OR 'velaglucerase alfa':ti,ab,kw OR 'imiglucerase'/exp OR imiglucerase:ti,ab,kw OR cerezyme:ti,ab,kw OR 'taliglucerase alfa'/exp OR 'taliglucerase alfa':ti,ab,kw OR elelyso:ti,ab,kw OR 'miglustat'/exp OR miglustat:ti,ab,kw OR 'eliglustat'/exp OR eliglustat:ti,ab,kw OR cerdelga:ti,ab,kw OR 'eliglustat tartrate':ti,ab,kw OR 'genz 112638':ti,ab,kw OR 'n butyl deoxynojirimycin':ti,ab,kw 3673941  #3 #1 AND #2 3911  #4#3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'controlled clinical trial'/de) 160           </pre>
Referencias identificadas	160

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

## Reporte de búsqueda No.5

Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	CENTRAL
Plataforma	OVID
Fecha de búsqueda	12 de noviembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Experimentos aleatorizados controlados.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<p># Búsquedas Resultados</p> <p>1 <i>exp Gaucher Disease/</i> 67</p> <p>2 <i>(Gaucher adj2 Disease).ti,ab.</i> 197</p> <p>3 <i>Gaucher.ti,ab.</i> 207</p> <p>4 <i>(GBA adj2 Deficiency).ti,ab.</i> 1</p> <p>5 <i>(Kerasin adj2 thesaurismosis).ti,ab.</i> 0</p> <p>6 <i>Glucosylceramidase.ti,ab.</i> 2</p> <p>7 <i>glucocerebrosidase.ti,ab.</i> 72</p> <p>8 <i>(cerebroside adj2 lipidosis).ti,ab.</i> 0</p> <p>9 <i>(Glucosylceramidase adj2 Deficiency).ti,ab.</i> 0</p> <p>10 <i>(beta-glucosidase adj2 deficiencia).ti,ab.</i> 6</p> <p>11 <i>(glucosylceramide adj2 lipidosis).ti,ab.</i> 0</p> <p>12 <i>(lipoid adj2 histiocytosis).ti,ab.</i> 0</p> <p>13 <i>1 or 2 or 3 or 4 or 6 or 7 or 10</i> 243</p> <p>14 <i>exp Enzyme Replacement Therapy/</i> 71</p> <p>15 <i>(Enzyme adj2 Replacement adj2 Therapy).ti,ab.</i> 526</p> <p>16 <i>exp Enzyme Inhibitors/</i> 91300</p> <p>17 <i>(Enzyme adj2 Inhibitors).ti,ab.</i> 3015</p> <p>18 <i>(Velaglucerase adj2 alfa).ti,ab.</i> 25</p> <p>19 <i>imiglucerase.ti,ab.</i> 53</p> <p>20 <i>(taliglucerase adj2 alfa).ti,ab.</i> 31</p> <p>21 <i>miglustat.ti,ab.</i> 45</p> <p>22 <i>eliglustat.ti,ab.</i> 69</p> <p>23 <i>14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22</i> 93657</p> <p>24 <i>13 and 23</i> 168</p> <p>25 <i>limit 24 to randomized controlled trial</i> 31</p>
Referencias identificadas	31

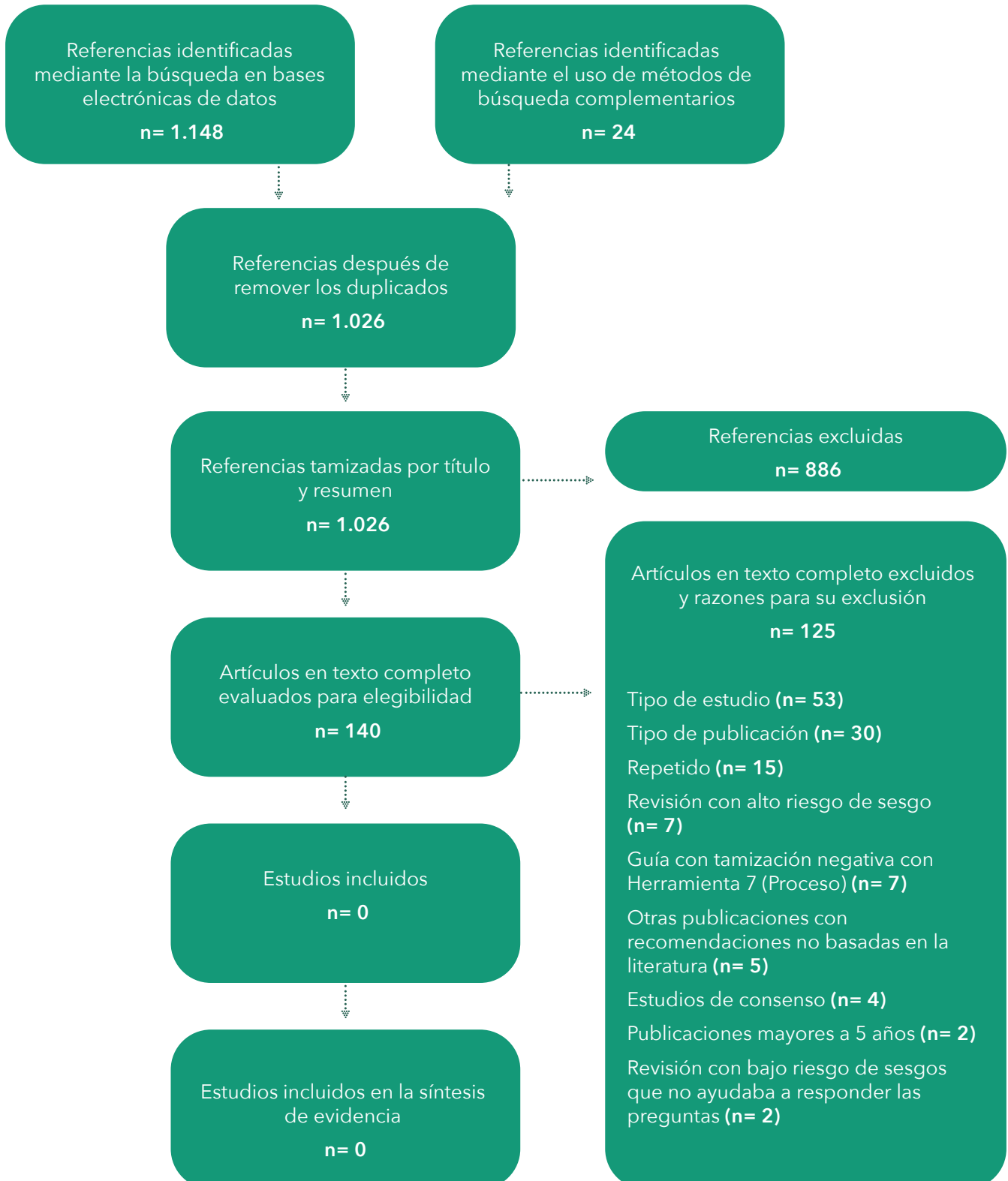


### Reporte de búsqueda No.6

Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Lilacs
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	12 de noviembre de 2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Sin restricciones
Otros límites	Tipo de publicación: ensayos clínicos.
Estrategia de búsqueda (resultados)	<i>"gaucher) OR (glucosylceramidase) OR (glucocerebrosidase) OR ("GBA Deficiency") AND ( db:("LI-LACS" OR "IBECS" OR "CUMED" OR "BINACIS" OR "BRISA") AND mj:("Enfermedad de Gaucher") AND type_of_study:("clinical_trials"))=</i>
Referencias identificadas	7

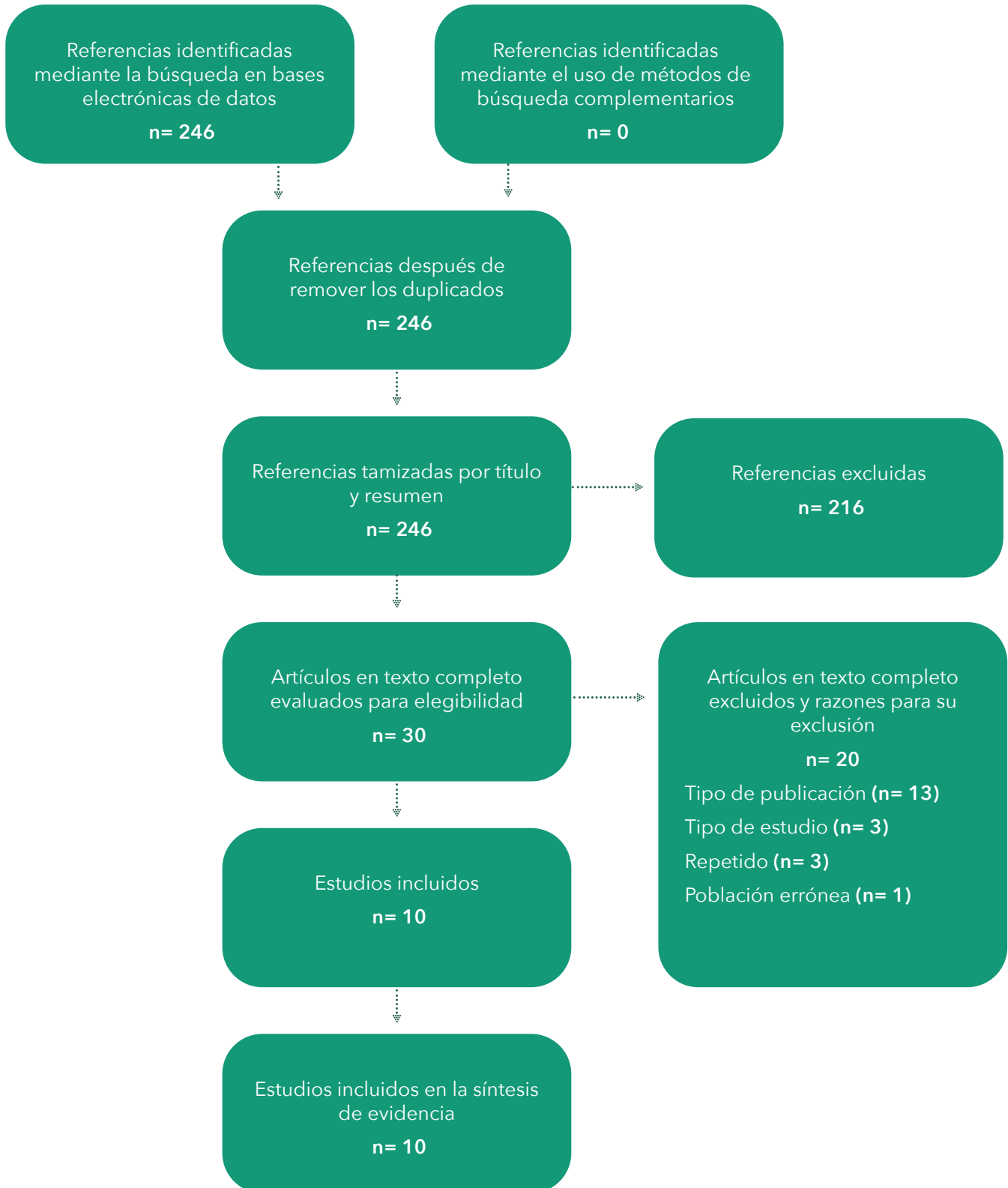
## Anexo 3. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia

### Primera etapa: revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica



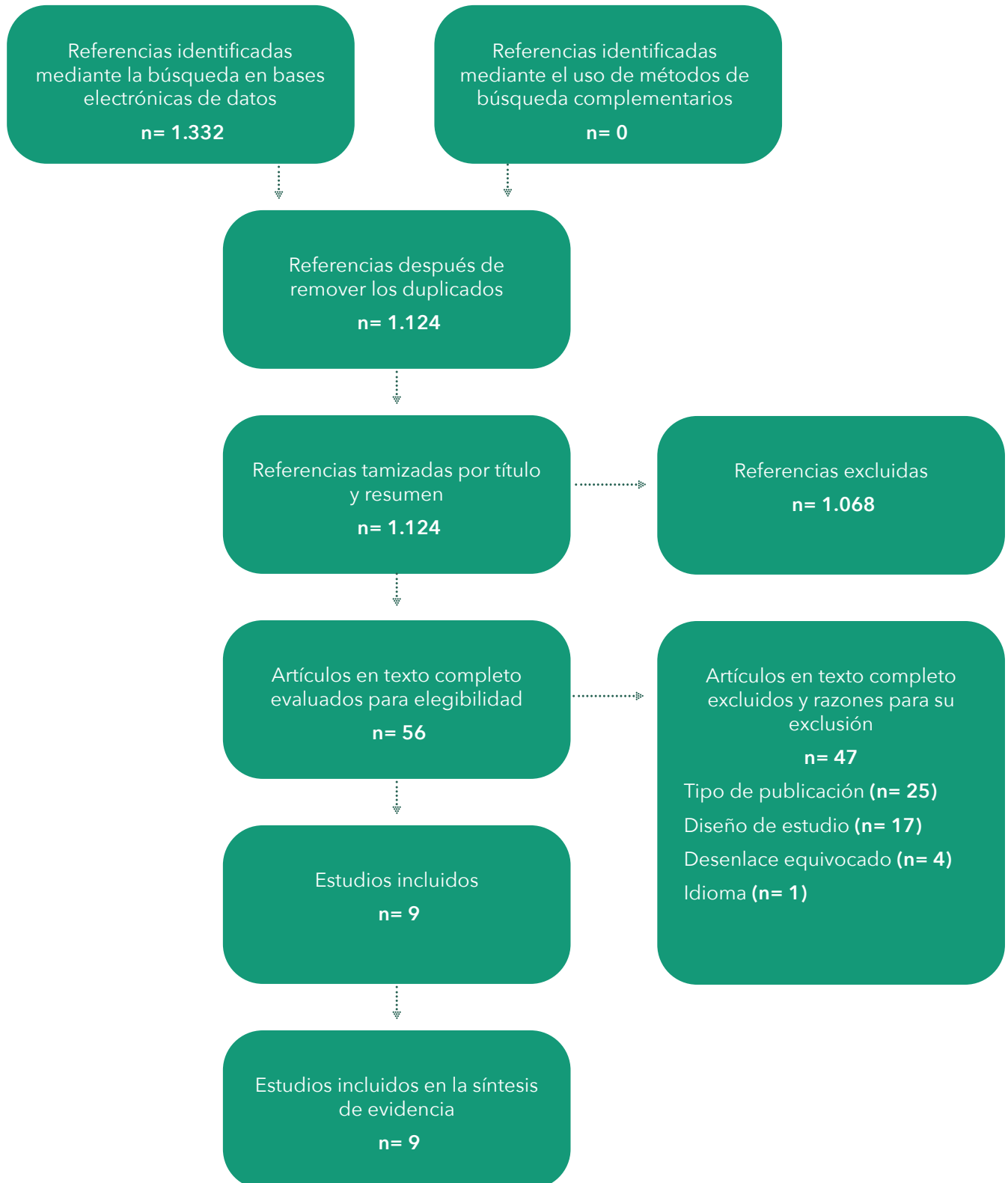


## Segunda etapa: ensayos clínicos





### Segunda etapa: estudios de pruebas diagnósticas





## Anexo 4. Listado de documentos incluidos y excluidos

### Documentos incluidos

**Tabla 13.** Ensayos clínicos incluidos

Nº	Autor	Título del estudio	Año de publicación
1.	Aviezer, D et al.	<i>Novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Phase III pivotal clinical trial with plant cell expressed recombinant glucocerebrosidase (prGCD) - Taliglucerase alfa.</i>	2010
2.	Ben Turkia, H et al.	<i>Velaglucerasa alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerasa in patients with Gaucher disease.</i>	2013
3.	Charrow, J et al.	<i>Once- versus twice-daily dosing of eliglustat in adults with Gaucher disease type 1: The Phase 3, randomized, double-blind EDGE trial.</i>	2018
4.	Cox, T et al.	<i>Eliglustat compared with imiglucerasa in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial.</i>	2015
5.	Elstein, D et al.	<i>Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement.</i>	2007
6.	Gonzalez, D E et al.	<i>Enzyme replacement therapy with velaglucerasa alfa in Gaucher disease: Results from a randomized, double-blind, multinational, Phase 3 study.</i>	2013
7.	Kishnani, P S et al.	<i>A randomized trial comparing the efficacy and safety of imiglucerasa (Cerezyme) infusions every 4 weeks versus every 2 weeks in the maintenance therapy of adult patients with Gaucher disease type 1.</i>	2009
8.	Mistry, P K et al.	<i>Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial.</i>	2015
9.	Zimran, A et al.	<i>Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerasa alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease.</i>	2011
10.	Zimran, A et al.	<i>Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerasa alfa in pediatric patients with Gaucher disease.</i>	2015

**Tabla 14.** Estudios de pruebas diagnósticas incluidos

Nº	Autor	Título del estudio	Año de publicación
1.	Metha et al.	<i>Scoring system to facilitate diagnosis of Gaucher disease.</i>	2020
2.	Huang et al.	<i>High risk screening for Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia in China: 55 cases identified.</i>	2020
3.	Razek et al.	<i>Multi-parametric MR imaging using apparent diffusion coefficient and fat fraction in quantification of bone marrow in pediatrics with Gaucher disease.</i>	2018
4.	Mozafari et al.	<i>Chitotriosidase Activity and Gene Polymorphism in Iranian Patients with Gaucher Disease and Sibling Carriers.</i>	2016
5.	Rolfs et al.	<i>Glucosylsphingosine is a highly sensitive and specific biomarker for primary diagnostic and follow-up monitoring in Gaucher disease in a non-Jewish, Caucasian cohort of Gaucher disease patients.</i>	2013
6.	Motta et al.	<i>Predicting the probability of Gaucher disease in subjects with splenomegaly and thrombocytopenia.</i>	2021
7.	Stroppiano et al.	<i>Validity of beta-d-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients.</i>	2014
8.	Lei et al.	<i>A pilot screening of high-risk Gaucher disease children using dried blood spot methods in Shandong province of China.</i>	2018
9.	Kadali et al.	<i>Clinical evaluation of chitotriosidase enzyme activity in Gaucher and Niemann Pick A/B diseases: A retrospective study from India.</i>	2016

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

## Documentos excluidos y razones de exclusión

**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica

N°	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
1	Lyer et al.	<i>779 The spectrum of lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis and potential treatments.</i>	2021	Repetido
2	Mehta et al.	<i>A global Delphi consensus initiative to facilitate early diagnosis of type 1 and type 3 Gaucher disease: What are the phenotypic commonalities?.</i>	2017	Repetido
3	Quevedo et al.	<i>Adherence to enzyme replacement therapy in gaucher disease.</i>	2017	Repetido
4	Temelkova et al.	<i>BMD in gaucher patients.</i>	2018	Repetido
5	Rosenbaum et al.	<i>Bone pathology in type 1 Gaucher disease: Results from a systematic literature review.</i>	2017	Repetido
6	Elstein et al.	<i>Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century.</i>	2018	Repetido
7	Alfonso et al.	<i>CYP2D6 allelic study on spanish type i Gaucher disease patients.</i>	2019	Repetido
8	Salek et al.	<i>Development of a point-scoring system for early diagnostic testing in gaucher disease: Application of findings from the gaucher earlier diagnosis consensus delphi initiative.</i>	2017	Repetido
9	Darba et al.	<i>Enzymatic replacement therapy for lysosomal storage disorders: Drug evaluations review in Spain.</i>	2019	Repetido
10	Somaraju et al.	<i>Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease.</i>	2017	Repetido
11	Bradley et al.	<i>Improvement program in evaluation and management of Gaucher disease.</i>	2020	Repetido
12	Tsang et al.	<i>Mixed safety signals as a result of use of the INN "imiglucerase" for three different products that are not biosimilars: Analysis of adverse events in the Sanofi Genzyme Global Safety database.</i>	2020	Repetido
13	Giner-Galvan et al.	<i>Proposal of a tool for the asesessment of quality of Gaucher disease clinical management.</i>	2017	Repetido
14	Blanco-Favela et al.	<i>The impact of the reorganization of the patient care process for gaucher disease in health system.</i>	2017	Repetido
15	Belmatou et al.	<i>Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe.</i>	2017	Repetido
16	Smi et al.	<i>A systematic review on effectiveness and safety of eliglustat for type 1 Gaucher disease.</i>	2014	Mayor a 5 años
17	Doned et al.	<i>Effects of imiglucerase on the growth and metabolism of Gaucher disease type I patients: a systematic review.</i>	2013	Mayor a 5 años
18	Tafelsk et al.	<i>Anaesthesia recommendations for patients suffering from Gaucher disease.</i>	2017	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
19	CADTH	<i>CADTH Drug Reimbursement Recommendation.</i>	2017	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
20	UnitedHealthcare	<i>Intravenous Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease UnitedHealthcare® Community Plan Medical Benefit Drug Policy Intravenous Enzyme Replacement Therapy (ERT) for Gaucher Disease.</i>	2021	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
21	NICE	<i>Eliglustat for treating type 1 Gaucher disease Highly specialised technologies guidance.</i>	2017	Guía no pasó Herramienta 7 (Alcance)



**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica (continuación)

Nº	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
22	Pur et al.	<i>Diagnosis and Management of Gaucher Disease in India - Consensus Guidelines of the Gaucher Disease Task Force of the Society for Indian Academy of Medical Genetics and the Indian Academy of Pediatrics.</i>	2018	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
23	<i>Australina Government Department of Health</i>	<i>Life Saving Drugs Program - Gaucher disease - Guidelines.</i>	2018	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
24	Belmatou et al.	<i>Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe.</i>	2017	Guía no pasó Herramienta 7 (Proceso)
25	Raskovalova et al	<i>Accuracy of chitotriosidase activity and CCL18 concentration in assessing type I Gaucher disease severity. A systematic review with meta-analysis of individual participant data.</i>	2021	Revisión con bajo riesgo de sesgos que no ayudaba a reponder ninguna de las preguntas
26	CADTH (autores específicos no reportados).	<i>Clinical Review Report ELIGLUSTAT (Cerdelga).</i>	2017	Revisión con bajo riesgo de sesgos que no ayudaba a reponder ninguna de las preguntas
27	Vera-Cala et al.	<i>Validez de la prueba de actividad enzimática de la glucocerebrosidasa para el diagnóstico de enfermedad de Gaucher, revisión sistemática.</i>	2017	Revisión con alto riesgo de sesgos
28	Iye et al.	<i>Lysosomal storage disorders as an etiology of nonimmune hydrops fetalis: A systematic review.</i>	2021	Revisión con alto riesgo de sesgos
29	Revel-Vil et al.	<i>Value of Glucosylsphingosine (Lyso-Gb1) as a Biomarker in Gaucher Disease: A Systematic Literature Review.</i>	2020	Revisión con alto riesgo de sesgos
30	Hernández-Vásquez et al.	<i>. Informe de Respuesta Rápida N°455.Terapia de sustitución enzimática en enfermedad de Gaucher.</i>	2016	Revisión con alto riesgo de sesgos
31	Young C	<i>Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Gaucher Disease Type 1: Clinical Effectiveness.</i>	2017	Revisión con alto riesgo de sesgos
32	Fiesta et al.	<i>Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n.º 020-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Eficacia y seguridad de imiglucerasa para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.</i>	2019	Revisión con alto riesgo de sesgos
33	Aramburu A	<i>Imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher.</i>	2018	Revisión con alto riesgo de sesgos
34	Alhejazi et al.	<i>Management algorithms for gaucher disease.</i>	2020	Consenso
35	Meht et al.	<i>Presenting signs and patient co-variables in Gaucher disease: outcome of the Gaucher Earlier Diagnosis Consensus (GED-C) Delphi initiative.</i>	2019	Consenso
36	Biegstraate et al.	<i>Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease.</i>	2018	Consenso
37	Belgian Working Group	<i>Gaucher's Disease (BWGGD) expert opinion on diagnosis.</i>	2016	Consenso
38	Baldellou et al.	<i>Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Gaucher durante la infancia.</i>	2016	Otras publicaciones con recomendaciones no basadas en la literatura
39	Balwani et al.	<i>Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States.</i>	2016	Otras publicaciones con recomendaciones no basadas en la literatura

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica (continuación)

Nº	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
40	Koens et al.	<i>How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders - A modern diagnostic approach.</i>	2021	Otras publicaciones con recomendaciones no basadas en la literatura
41	NICE	<i>NICE encourages the company, NHS England and treatment centres to collect more evidence, particularly on the longer-term benefits and costs of eliglustat and enzyme replacement therapy for treating type 1 Gaucher disease.</i>	2018	Otras publicaciones con recomendaciones no basadas en la literatura
42	CADTH	<i>Canada. Velaglucerase alfa (VPRIV), Project Line: Reimbursement Review.</i>	2010	Otras publicaciones con recomendaciones no basadas en la literatura
43	Kuter et al.	<i>A global delphi consensus initiative for early diagnosis of gaucher disease: Barriers, their resolution and the impact on patients.</i>	2016	Tipo de publicación
44	Kuter et al.	<i>A global delphi consensus initiative for early diagnosis of gaucher disease: Key presenting signs and patient co-variables in type 1 disease.</i>	2016	Tipo de publicación
45	Kuter et al.	<i>Key presenting signs and patient co-variables in early diagnosis of type 3 gaucher disease: A global delphi consensus initiative.</i>	2016	Tipo de publicación
46	Sharma et al.	<i>A machine learning approach for analyzing trabeculae bone architecture and texture in gaucher type 1 individuals using micro magnetic resonance imaging.</i>	2016	Tipo de publicación
47	Donald et al.	<i>A retrospective review of the neurocognitive profile of patients with neuronopathic Gaucher disease in the UK: Data from the GAUCHERITE study.</i>	2017	Tipo de publicación
48	Andrade-Campos et al.	<i>Correlation between bone disease and genotype in patients with type 1 gaucher disease. Data from the spanish gaucher disease registry.</i>	2017	Tipo de publicación
49	Mehta et al.	<i>A global Delphi consensus initiative to facilitate early diagnosis of type 1 and type 3 Gaucher disease: What are the phenotypic commonalities?.</i>	2017	Tipo de publicación
50	Quevedo et al.	<i>Adherence to enzyme replacement therapy in gaucher disease.</i>	2017	Tipo de publicación
51	Ramaswami et al.	<i>Non-neuronopathic Gaucher disease: A retrospective review comparing therapeutic outcomes of 2-week and 4-week enzyme replacement therapy.</i>	2017	Tipo de publicación
52	Rosenbaum et al.	<i>Bone pathology in type 1 Gaucher disease: Results from a systematic literature review.</i>	2017	Tipo de publicación
53	Verstuyft et al.	<i>Eliglustat and CYP2D6 genotyping prior to initiation of therapy: Frequencies of CYP2D6 phenotype across French patients with type 1 Gaucher disease.</i>	2017	Tipo de publicación
54	Mehta et al.	<i>Management goals and normalization concept for type 1 Gaucher disease: Results from a survey of expert physicians.</i>	2018	Tipo de publicación
55	Collin-Histed et al.	<i>A global disease patient registry for neuronopathic Gaucher.</i>	2020	Tipo de publicación
56	Serratrice et al.	<i>Untreated patients with type 1 Gaucher disease: Who are they? Results from the GAucher Non-Treated (GANT) study.</i>	2019	Tipo de publicación
57	Bradley et al.	<i>Improvement program in evaluation and management of Gaucher disease.</i>	2020	Tipo de publicación
58	Serratrice et al.	<i>Natural history of untreated patients with type 1 Gaucher disease.</i>	2020	Tipo de publicación



**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica (continuación)

N°	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
59	Tsang et al.	<i>Mixed safety signals as a result of use of the INN "imiglucerase" for three different products that are not biosimilars: Analysis of adverse events in the Sanofi Genzyme Global Safety database.</i>	2020	Tipo de publicación
60	Jacobsen et al.	<i>The GuardOne clinical trial: A first-in-human, open-label, multinational phase 1/2 study of AVR-RD-02 ex vivo lentiviral vector, autologous gene therapy for Gaucher disease.</i>	2021	Tipo de publicación
61	Lyer et al.	<i>779 The spectrum of lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis and potential treatments.</i>	2021	Tipo de publicación
62	Rosenbloom et al.	<i>Hematologic malignancies and monoclonal gammopathy of undetermined significance in Gaucher disease type 1 patients in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry.</i>	2021	Tipo de publicación
63	Villarrubia et al.	<i>PREDIGA project: Preliminary results of the Spanish multicenter epidemiological and medical education project in acid sphingomyelinase deficiency disease (ASMD) and Gaucher disease (GD).</i>	2021	Tipo de publicación
64	Zion et al.	<i>Rethinking fatigue in Gaucher disease.</i>	2016	Tipo de publicación
65	Nalysny et al.	<i>Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature.</i>	2017	Tipo de publicación
66	Kurola et al.	<i>Gaucher disease type 3c: New patients with unique presentations and review of the literature.</i>	2019	Tipo de publicación
67	Ruski et al.	<i>How a concentration-effect analysis of data from the eliglustat thorough electrocardiographic study was used to support dosing recommendations.</i>	2020	Tipo de publicación
68	Chile. Ministerio de Salud.	Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible: examen genético molecular.	2017	Tipo de publicación
69	Chile. Ministerio de Salud.	Informe de evaluación científica en la evidencia disponible: enfermedad de Gaucher.	2018	Tipo de publicación
70	Chile. Ministerio de Salud.	Informe de evaluación científica en la evidencia disponible: enfermedades lisosomales cubiertas por la Ley 20. 850.	2017	Tipo de publicación
71	USA. FDA.	<i>Pediatric Rare Diseases--A Collaborative Approach for Drug Development Using Gaucher Disease as a Model.</i>	2017	Tipo de publicación
72	EMA - FDA	<i>"A strategic collaborative approach from EMA and FDA.</i>		
73	Murugesan et al.	<i>Paediatric Investigation Plan (EMA) / Pediatric Study Plan (FDA)."</i>	2014	Tipo de publicación
74	Velez-Monsalve et al.	<i>Case series and literature review of skeletal tumors and their incidence in the Gaucher disease population.</i>	2016	Tipo de estudio
75	Rogh et al.	<i>Nine-year experience in Gaucher disease diagnosis at the Spanish reference center Fundación Jimenez Diaz.</i>	2016	Tipo de estudio
76	Yan et al.	<i>The role of cardiac magnetic resonance in assessing the cardiac involvement in Gaucher type 1 patients: morphological and functional evaluations.</i>	2017	Tipo de estudio
77	Gupt et al.	<i>Early manifestations of type 1 Gaucher disease in presymptomatic children diagnosed after parental carrier screening.</i>	2017	Tipo de estudio
78	Tantawy et al.	<i>Spotlight on taliglucerase alfa in the treatment of pediatric patients with type 1 Gaucher disease.</i>	2017	Tipo de estudio
79	Giner-Galvan et al.	<i>Results From a 12-Month Open-Label Phase 1/2 Study of Velaglucerase Alfa in Children and Adolescents With Type 3 Gaucher Disease.</i>	2018	Tipo de estudio
80	Somaraju et al.	<i>Proposal of a tool for the asessment of quality of Gaucher disease clinical management.</i>	2017	Tipo de estudio
81	Starost et al.	<i>Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease.</i>	2017	Tipo de estudio

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica (continuación)

Nº	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
82	Johnsto et al.	<i>Liver involvement in patients with Gaucher disease types I and III.</i>	2020	Tipo de estudio
83	Tylki-Szymanska et al.	<i>Limited responsiveness related to the minimal important difference of patient-reported outcomes in rare diseases.</i>	2016	Tipo de estudio
84	Davar et al.	<i>Plasma chitotriosidase activity versus plasma glucosylsphingosine in wide spectrum of Gaucher disease phenotypes - A statistical insight.</i>	2018	Tipo de estudio
85	Gbu et al.	<i>Healthcare resource utilization and cost of care for Gaucher patients in Iran.</i>	2019	Tipo de estudio
86	Darba et al.	<i>Counseling for personal health implications identified during reproductive genetic carrier screening.</i>	2021	Tipo de estudio
87	Peterschmitt et al.	<i>Enzymatic replacement therapy for lysosomal storage disorders: Drug evaluations review in Spain.</i>	2019	Tipo de estudio
88	Al-Aqeel et al.	<i>The long-term adverse event profile of oral eliglustat for the treatment of gaucher disease type 1: Pooled analysis of data from 393 patients in 4 completed trials.</i>	2018	Tipo de estudio
89	Winte et al.	<i>Preventable Adult and Adolescent IEM disorders and Saudi Newborn Screening (SNBS).</i>	2019	Tipo de estudio
90	Pedrose et al.	<i>Ophthalmic manifestations of Gaucher disease: the most common lysosomal storage disorder.</i>	2019	Tipo de estudio
91	Lau et al.	<i>What would be the real prevalence &amp; etiopathogeny of chronic liver diseases in patients with type 1 Gaucher disease?.</i>	2017	Tipo de estudio
92	Bende et al.	<i>Impact of SARS-CoV-2 on patients with lysosomal diseases in a major NYC hospital system.</i>	2021	Tipo de estudio
93	Voorink-More et al.	<i>Newborn screening for lysosomal disorders in Brazil: A pilot study using customized fluorimetric assays.</i>	2020	Tipo de estudio
94	Rotem et al.	<i>Rapid screening for lipid storage disorders using biochemical markers. Expert center data and review of the literature.</i>	2018	Tipo de estudio
95	Burlina et al.	<i>Risk of postpartum hemorrhage in multiparous women with Gaucher disease: A call for reconsidering enzyme replacement therapy in all pregnant patients.</i>	2021	Tipo de estudio
96	Thoma et al.	<i>Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism: The lysosomal diseases.</i>	2016	Tipo de estudio
97	Somaraj et al.	<i>Lysosomal storage disorders: Novel and frequent pathogenic variants in a large cohort of Indian patients of Pompe, Fabry, Gaucher and Hurler disease.</i>	2021	Tipo de estudio
98	Cappellini et al.	<i>Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease.</i>	2017	Tipo de estudio
99	Di Rocco et al.	<i>Hematologic malignancies and gammopathies in gaucher disease type 1.</i>	2020	Tipo de estudio
100	Rosha et al.	<i>Observational study to develop a treatment-related patient-reported outcome measure in gaucher disease (QOL-ONE PRO1G).</i>	2018	Tipo de estudio
101	Had et al.	<i>The natural history of type 2 Gaucher disease in the 21st century: A retrospective study.</i>	2020	Tipo de estudio
102	Gomes et al.	<i>A health state utility valuation study to assess the impact of treatment mode of administration in Gaucher disease.</i>	2018	Tipo de estudio
103	Nabizade et al.	<i>Psap gene analysis: A possible alternative pathway for gaucher disease.</i>	2017	Tipo de estudio
104	Regenboo et al.	<i>The Clinical Efficacy of Imiglucerase versus Eliglustat in Patients with Gaucher's Disease Type 1: A Systematic Review.</i>	2018	Tipo de estudio
105	Chion et al.	<i>Iron storage in liver, bone marrow and splenic Gaucheroma reflects residual disease in type 1 Gaucher disease patients on treatment.</i>	2017	Tipo de estudio





**Tabla 15.** Estudios excluidos y razones de exclusión en selección de revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica (continuación)

N°	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
106	Andrade-Campo et al.	<i>Genetic and clinical characteristics of Filipino patients with Gaucher disease.</i>	2018	Tipo de estudio
107	Bjelobr et al.	<i>Diagnosis features of pediatric Gaucher disease patients in the era of enzymatic therapy, a national-base study from the Spanish Registry of Gaucher Disease.</i>	2017	Tipo de estudio
108	Oliveri et al.	<i>Cardiopulmonary assessment of patients diagnosed with Gaucher's disease type I.</i>	2021	Tipo de estudio
109	Breigeiron et al.	Diagnóstico temprano de enfermedad de gaucher mediante detección de manifestaciones óseas.	2020	Tipo de estudio
110	Lukin et al.	<i>Signs and symptoms in Gaucher Disease: priority nursing diagnoses.</i>	2018	Tipo de estudio
111	Poffenberge et al.	<i>Pregnancy outcome in women with Gaucher disease type 1 who had unplanned pregnancies during eliglustat clinical trials.</i>	2021	Tipo de estudio
112	Alfonso et al.	<i>EEG abnormalities in patients with chronic neuronopathic Gaucher disease: A retrospective review.</i>	2020	Tipo de estudio
113	Narayana et al.	<i>CYP2D6 allelic study on spanish type I Gaucher disease patients.</i>	2019	Tipo de estudio
114	Momosak et al.	<i>The clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection in Gaucher disease: Effect of both a pandemic and a rare disease that disrupts the immune system.</i>	2021	Tipo de estudio
115	Salek et al.	<i>High-risk screening for Gaucher disease in patients with neurological symptoms.</i>	2018	Tipo de estudio
116	Blanco-Favela et al.	<i>Development of a point-scoring system for early diagnostic testing in gaucher disease: Application of findings from the gaucher earlier diagnosis consensus delphi initiative.</i>	2017	Tipo de estudio
117	Deria et al.	<i>The impact of the reorganization of the patient care process for gaucher disease in health system.</i>	2017	Tipo de estudio
118	Mello et al.	<i>[Diagnostic journey of type 1 Gaucher Disease patients: A survey including internists and hematologists].</i>	2019	Tipo de estudio
119	Hernandez et al.	<i>Skeletal involvement in Gaucher disease: extent of bone disease, splenic volume, and quality of life.</i>	2021	Tipo de estudio
120	Hasinski et al.	<i>Are there biosimilar orphan drugs for gaucher disease? an overview in mexico.</i>	2019	Tipo de estudio
121	Elstein et al.	<i>Gaucher disease - recommendations concerning diagnosis, treatment and monitoring.</i>	2017	Tipo de estudio
122	Ross et al.	<i>Children with type 1 Gaucher disease: Changing profiles in the 21st century.</i>	2018	Tipo de estudio
123	Lis et al.	<i>Cardiac Involvement in Movement Disorders.</i>	2021	Tipo de estudio
124	Raskovalov et al.	<i>Opinions of adults affected with later-onset lysosomal storage diseases regarding newborn screening: A qualitative study.</i>	2021	Tipo de estudio
125	Singh et al.	<i>Plasma chitotriosidase activity versus CCL18 level for assessing type I Gaucher disease severity: protocol for a systematic review with meta-analysis of individual participant data.</i>	2017	Tipo de estudio



# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

**Tabla 16.** Documentos excluidos y sus razones en selección de ensayos clínicos

N°	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
1	Cox et al.	<i>The ENCORE Trial: Outcomes in adult patients with Gaucher Disease Type 1 previously stabilized on Enzyme therapy after 4 years of treatment with Eliglustat.</i>	2016	Tipo de publicación
2	Cox et al.	<i>Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy.</i>	2017	Tipo de publicación
3	Cox et al.	<i>Long-term biomarker response to oral eliglustat: Results from 4 clinical trials in adults with Gaucher disease type 1.</i>	2019	Tipo de publicación
4	Cox et al.	<i>Maintenance of quality of life in adults with type 1 Gaucher disease previously stabilized on enzyme therapy who were switched to oral eliglustat: 4 year results of the ENCORE trial.</i>	2017	Tipo de publicación
5	Co et al.	<i>Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy.</i>	2017	Tipo de publicación
6	Elstein et al.	<i>Safety and efficacy of long-term enzyme replacement therapy with velaglycerase alfa in patients with type 1 Gaucher disease transitioned from imiglucerase.</i>	2014	Tipo de estudio
7	Elstein et al.	<i>Outcome of pregnancies in women receiving velaglycerase alfa for Gaucher disease.</i>	2014	Tipo de publicación
8	Elstein et al.	<i>Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: switch from or combination with intravenous enzyme replacement.</i>	2007	Duplicado
9	Hughes et al.	<i>Velaglycerase alfa (VPRIV) enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease: Long-term data from phase III clinical trials.</i>	2015	Tipo de publicación
10	Kleytman et al.	<i>Incremental biomarker and clinical outcomes after switch from enzyme therapy to eliglustat substrate reduction therapy in Gaucher disease.</i>	2021	Tipo de publicación
11	Lukina et al.	<i>Long-term hematologic, biomarker, and bone response to oral eliglustat in patients with gaucher disease type 1: Results from a phase 2 and two phase 3 trials.</i>	2016	Tipo de publicación
12	Mellgard et al.	<i>Effects of velaglycerase alfa on bone-related pathology in patients with type 1 Gaucher disease: Design and methods of a 2-year open-label phase 4 study.</i>	2016	Tipo de publicación
13	Mistry et al.	<i>Clinical outcomes after 4.5 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Phase 3 ENGAGE trial final results.</i>	2021	Tipo de estudio
14	Mistry et al.	<i>Long-term results of ENGAGE: A phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease.</i>	2017	Tipo de estudio
15	Mistr et al.	<i>Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial.</i>	2015	Duplicado
16	Shapiro et al.	<i>Miglustat in late-onset Tay-Sachs disease: a 12-month, randomized, controlled clinical study with 24 months of extended treatment.</i>	2009	Población errónea
17	va et al.	<i>Taliglycerase alfa leads to favorable bone marrow responses in patients with type I Gaucher disease.</i>	2013	Tipo de publicación
18	Zimran et al.	<i>Long-term efficacy and safety results of taliglycerase alfa through 5 years in adult treatment-naïve patients with Gaucher disease.</i>	2019	Tipo de publicación
19	Zimran et al.	<i>Treatment-naïve Gaucher disease patients achieve therapeutic goals and normalization with velaglycerase alfa by 4 years in phase 3 trials.</i>	2018	Tipo de publicación
20	Zimra et al.	<i>Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglycerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease.</i>	2011	Duplicado



**Tabla 17.** Documentos excluidos y sus razones en selección de estudios de pruebas diagnósticas

Nº	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
1	Wang et al.	<i>[Comparison and clinical application of two methods for determination of plasma chitotriosidase activity].</i>	2012	Idioma
2	Koens et al.	<i>How to detect late-onset inborn errors of metabolism in patients with movement disorders - A modern diagnostic approach.</i>	2021	Desenlace equivocado
3	Miyamoto et al.	<i>Screening for gaucher disease using dried blood spot tests: A japanese multicenter, cross-sectional survey.</i>	2021	Desenlace equivocado
4	Gruber et al.	<i>Magnetic resonance spectroscopy in patients with Fabry and Gaucher disease.</i>	2011	Desenlace equivocado
5	Thomas et al.	<i>Diagnosing Gaucher disease: An on-going need for increased awareness amongst haematologists.</i>	2013	Desenlace equivocado
6	Irún et al.	<i>LC-MS/MS analysis of plasma glucosylsphingosine as a biomarker for diagnosis and follow-up monitoring in Gaucher disease in the Spanish population.</i>	2020	Diseño de estudio
7	Ries et al.	<i>Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C.</i>	2006	Diseño de estudio
8	Whitfield et al.	<i>Correlation among genotype, phenotype, and biochemical markers in Gaucher disease: implications for the prediction of disease severity.</i>	2002	Diseño de estudio
9	Verma et al.	<i>Inherited Metabolic Disorders: Efficacy of Enzyme Assays on Dried Blood Spots for the Diagnosis of Lysosomal Storage Disorders.</i>	2017	Diseño de estudio
10	Zampieri et al.	<i>Accurate molecular diagnosis of gaucher disease using clinical exome sequencing as a first-tier test.</i>	2021	Diseño de estudio
11	Verma et al.	<i>Levels of Lyso GL-1 in Gaucher and Lyso GL-3 in Fabry patients from India: Diagnostic aids for these lysosomal storage disorders.</i>	2021	Diseño de estudio
12	Munoz et al.	<i>Early detection of lysosomal diseases by screening of cases of idiopathic splenomegaly and/or thrombocytopenia with a next-generation sequencing gene panel.</i>	2020	Diseño de estudio
13	Eyskens et al.	<i>The Belgian hematology project: Screening for Gaucher and Niemann-Pick disease.</i>	2020	Diseño de estudio
14	Rolfs et al.	<i>Glucosylsphingosine (LYSO-GB1) plays a leading role in the diagnosis and correct assessment of disease severity in gaucher patients.</i>	2017	Diseño de estudio
15	Nakamura et al.	<i>High-risk screening trial of Gaucher disease for patients with neurological symptoms.</i>	2017	Diseño de estudio
16	Motta et al.	<i>A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with Splenomegaly and/or Thrombocytopenia.</i>	2016	Diseño de estudio
17	Marcucci et al.	<i>Gaucher Disease and Bone Manifestations.</i>	2014	Diseño de estudio
18	Rudensky et al.	<i>Fluorescent flow cytometric assay: A new diagnostic tool for measuring beta-glucocerebrosidase activity in Gaucher disease.</i>	2003	Diseño de estudio
19	Elleder et al.	<i>Difficulties in the diagnosis of Gaucher's disease.</i>	1991	Diseño de estudio
20	Pettazoni et al.	<i>LC-MS/MS multiplex analysis of lysosphingolipids in plasma and amniotic fluid: A novel tool for the screening of sphingolipidoses and Niemann-Pick type C disease.</i>	2017	Diseño de estudio
21	Midorikaw et al.	<i>Assay of glucocerebrosidase using a fluorescent analogue of glucocerebroside for the diagnosis of Gaucher disease.</i>	1985	Diseño de estudio
22	Sakallah et al.	<i>A new diagnostic test for Gaucher disease suitable for population screening.</i>	1994	Diseño de estudio
23	Andrade-Campos et al.	<i>Twenty-five years diagnosing gaucher's disease in spain, what we have learned?.</i>	2018	Tipo de publicación
24	Morello et al.	<i>Gau-ped study: Update on results and long-term outcome of patients with gaucher disease diagnosed through a paediatric algorithm.</i>	2018	Tipo de publicación

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 17.** Documentos excluidos y sus razones en selección de estudios de pruebas diagnósticas (continuación)

N°	Autor	Título	Año	Razón de exclusión
25	Fuller et al.	<i>Lipidomics for Gaucher and Fabry diseases.</i>	2017	Tipo de publicación
26	Raymond et al.	<i>Analysis of disease-specific bio markers gaucher and niemann pick disease.</i>	2016	Tipo de publicación
27	Bulut et al.	<i>Development of a suspicion index tool to help diagnosis of Gaucher disease.</i>	2016	Tipo de publicación
28	Nakamura et al.	<i>Find-GEMS (Gaucher patients in epilepsy and myoclonus): Screening for Gaucher disease with enzyme assay among patients with early-onset seizures.</i>	2016	Tipo de publicación
29	Panahloo et al.	<i>Insight into the pre-diagnosis period of patients with Gaucher disease: Results of a physician survey.</i>	2015	Tipo de publicación
30	Lukacs et al.	<i>Target-population screening for lysosomal disorders-a highly efficient tool for the diagnosis of patients.</i>	2014	Tipo de publicación
31	Giese et al.	<i>Plasma glucosylsphingosine: A specific and sensitive biomarker for the primary diagnostic and follow-up in patients with Gaucher disease.</i>	2014	Tipo de publicación
32	Aerts et al.	<i>Molecular and biochemical abnormalities of Gaucher disease: Chitotriosidase, a newly identified biochemical marker.</i>	1995	Tipo de publicación
33	Motta et al.	<i>High-risk population screening for gaucher disease: Final results and key learnings from an italian multicenter observational study.</i>	2020	Tipo de publicación
34	Revel-Vilk et al.	<i>Study Design: Development of an Advanced Machine Learning Algorithm for the Early Diagnosis of Gaucher Disease Using Real-World Data.</i>	2020	Tipo de publicación
35	Cozma et al.	<i>Glucosylsphingosine for the screening, diagnosis, monitoring and prediction in Gaucher disease.</i>	2020	Tipo de publicación
36	Vasque et al.	<i>Beta-glucosidase analysis in dried blood collected on filter paper (DBS), report of a new method applied to the population and patients with suspected Gaucher disease (GD).</i>	2020	Tipo de publicación
37	Saville et al.	<i>Clinical utility of glucosylsphingosine for the diagnosis, prognosis and monitoring of Gaucher disease.</i>	2019	Tipo de publicación
38	Giese et al.	<i>Glucosylsphingosine concentration in the blood of Gaucher patients reflects the severity of GBA mutations-data from a large global cohort.</i>	2019	Tipo de publicación
39	Morello et al.	<i>Preliminary results of gau-ped study: Prevalence of gaucher disease in paediatric patients selected by an appropriate diagnostic algorithm.</i>	2017	Tipo de publicación
40	Reyes Castellanos et al.	<i>Identification of incident cases of gaucher disease in splenomegaly and/or thrombocytopenia patients in specialized medical services in Colombia through the use of a selection algorithm.</i>	2017	Tipo de publicación
41	Sonalkar et al.	<i>Evaluation of CCL18 and chitotriosidase as biomarkers for Gaucher's and Niemann-Pick disease in patients from India and Pakistan.</i>	2015	Tipo de publicación
42	Maru et al.	<i>Identification of incident cases of gaucher disease in patients consulting for splenomegaly and/or thrombocytopenia in specialized medical services in Colombia through the use of a selection algorithm.</i>	2015	Tipo de publicación
43	Sonmez et al.	<i>Reference intervals and cut off limits for screening of Pompe, Gaucher and Fabry disease.</i>	2014	Tipo de publicación
44	Miled et al.	<i>Biochemical and molecular diagnosis of gaucher disease in Tunisia.</i>	2012	Tipo de publicación
45	Arash et al.	<i>Chitotriosidase as screening parameter for diagnosis of LSDs.</i>	2011	Tipo de publicación
46	Olivova et al.	<i>An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease.</i>	2008	Tipo de publicación
47	Kremer et al.	<i>Plasma chitotriosidase activity in Argentinian patients with Gaucher disease, various lysosomal diseases and other inherited metabolic disorders.</i>	1997	Tipo de publicación



## Anexo 5. Evaluación de calidad de los estudios incluidos

**Tabla 18.** Evaluación del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos con el instrumento ROB-1

Dominio	Ben Turkia et al. 2003	Charrow et al. 2018	Cox et al. 2015	Elstein et al. 2007	González et al. 2013	Kishnani et al. 2009	Mistry et al. 2015	Zimran et al. 2011	Zimran et al. 2013	Zimran et al. 2015
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección).	No claro	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	No claro	Bajo	No claro	Alto	No claro
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección).	No claro	Bajo	Bajo	Alto	No claro	No claro	Bajo	Alto	Alto	No claro
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización).	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	No claro	No claro	No claro
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección).	No claro	No claro	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste).	Bajo	Alto	Alto	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación).	No claro	Bajo	Bajo	Alto	No claro	Bajo	Bajo	Alto	No claro	Bajo
Otras fuentes de sesgo.	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Resumen del riesgo de sesgo.	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Alto	Alto

**Fuente:** Elaboración propia a partir de referencias citadas.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 19.** Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas con el instrumento QUADAS-2

Dominio		Criterio	Kadali et al. (2016)	Mozafari et al. (2016)	Lei et al. (2018)	Razek et al. (2018)	Huang et al. (2020)	Motta et al. (2021)	Mehta et al. (2020)	Stroppiano et al. (2014)	Rolfs et al. (2013)
Selección de pacientes.	A. Riesgo de sesgo.	¿Se realizó una muestra consecutiva o aleatoria de los pacientes reclutados?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No claro
		¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No
		¿El estudio evitó exclusiones inadecuadas?	No claro	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro	No claro
		¿Podría la selección de los pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	No claro	Alto
	B. Aplicabilidad.	¿Existe preocupación que los pacientes incluidos no correspondan a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto



**Tabla 19.** Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas con el instrumento QUADAS-2 (continuación)

Dominio	Criterio	Kadali et al. (2016)	Mozafari et al. (2016)	Lei et al. (2018)	Razek et al. (2018)	Huang et al. (2020)	Motta et al. (2021)	Mehta et al. (2020)	Stroppiano et al. (2014)	Rolfs et al. (2013)
Prueba índice.	¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin conocimiento de los resultados del estándar de referencia?	No claro	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No claro
	A. Riesgo de sesgo. Si se usó un umbral, ¿éste fue especificado previamente?	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No
	¿La conducción o interpretación de la prueba índice podría haber introducido un sesgo?	No claro	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto
B. Aplicabilidad.	¿Existe preocupación acerca que la prueba índice, su conducción o interpretación no correspondan con la pregunta de investigación?	No claro	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Tabla 19.** Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas con el instrumento QUADAS-2 (continuación)

Dominio	Criterio	Kadali et al. (2016)	Mozafari et al. (2016)	Lei et al. (2018)	Razek et al. (2018)	Huang et al. (2020)	Motta et al. (2021)	Mehta et al. (2020)	Stroppiano et al. (2014)	Rolfs et al. (2013)
Estándar de referencia.	¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente la condición de interés?	Sí	No claro	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No claro
	¿Fueron los resultados del estándar de referencia interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?	No claro	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí
	¿La conducción o interpretación del estándar de referencia podría haber introducido un sesgo?	No claro	No claro	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo	Alto	No claro
	¿Existe preocupación acerca que la condición de interés definida por el estándar de referencia no corresponda a la pregunta de investigación?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
B. Aplicabilidad.										



**Tabla 19.** Evaluación de la calidad de los estudios de pruebas diagnósticas con el instrumento QUADAS-2 (continuación)

Dominio		Criterio	Kadali et al. (2016)	Mozafari et al. (2016)	Lei et al. (2018)	Razek et al. (2018)	Huang et al. (2020)	Motta et al. (2021)	Mehta et al. (2020)	Stroppiano et al. (2014)	Rolfs et al. (2013)	
Flujo de pacientes y tiempos.	A. Riesgo de sesgos.	¿Hubo un intervalo de tiempo adecuado entre la prueba índice y el estándar de referencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
		¿Todos los pacientes recibieron el estándar de referencia?	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No claro
		¿Los pacientes recibieron el mismo estándar de referencia?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
		¿Fueron incluidos todos los pacientes en el análisis?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
		¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo?	Bajo	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

## Anexo 6. Informe de Segundo panel Generación y alcance de recomendaciones de orientación clínica para la enfermedad de Gaucher

### 1. Introducción

"La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen" (1). De manera específica, la participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).



# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método; cuentan, además, con la formación y trayectoria suficiente para ser reconocidos como conocedores en profundidad (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

## 2. Objetivo

Realizar consenso formal de expertos para la definición de las recomendaciones de orientación clínica para la tamización, diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher.

## 3. Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las sociedades a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados de dichas sociedades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

## 4. Identificación de los actores

La convocatoria de participación se inició a partir de la definición las sociedades científicas requeridas para el proceso:

- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.
- Sociedad Colombiana de Pediatría/Comité de Genética Médica.
- Asociación Colombiana de Gastroenterología.
- Colegio Colombiano de Gastroenterología Pediátrica.
- Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.
- Clínica de Errores Innatos del Metabolismo/Hospital San Ignacio.
- Asociación Colombiana de Neurología Infantil.
- Asociación Colombiana de Neurología.
- Asociación Colombiana de Genética Humana.
- Sociedad Colombiana de Ortopedia Infantil.

Con esta identificación, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados de esta sociedad científica. Luego de tener la respuesta de los delegados, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación en el proceso. Para asegurar mayor representatividad, también se contactaron expertos individuales con conocimiento en el tema.

La lista final de los actores participantes se presenta en la siguiente tabla:



### Participantes activos.

No.	Organización	Delegado	Perfil
1	Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.	Adriana Linares Ballesteros	Médica cirujana. Especialista en pediatría, en oncohematología pediátrica y en bioética.
2		María Helena Solano Trujillo	Médica cirujana. <b>Especialista en internista</b> y en hematología. Jefe del Departamento Médico del Hospital San José.
3	Asociación Colombiana de Neurología Infantil-ASCONI.	Lisette Cabarcas Castro	Médica cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias.
4		Martha Cecilia Piñeros Fernández	Médica cirujana. Especialista en neurología infantil y en epidemiología. Máster en enfermedades raras y en enfermedades metabólicas hereditarias. Miembro Junta Directiva ASCONI.
5	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas- ACMGEN.	Ignacio Manuel Zarante Montoya	Médico cirujano. Magíster en biología con énfasis en genética. Doctor en ciencias biológicas. Coordinador Programa de Vigilancia y seguimiento de niños con Defectos Congénitos, Secretaría Distrital de Salud de Bogotá. Presidente Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.
6		Fernando Suárez Obando	Médico cirujano. Especialista en genética médica y en bioética. Magíster en epidemiología clínica y Magíster en bioinformática e informática médica. Doctorando en epidemiología clínica. Director del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana.
7	Experto Independiente.	Verónica Botero Osorio	Médica cirujana. Especialista en pediatría, y especialista en gastroenterología y hepatología.
8		Sergio Alejandro Nossa	Médico cirujano. Especialista en ortopedia pediátrica.
9		Alejandro Uribe Ríos	Médico. Especialista en Ortopedia y traumatología pediátrica.
10	Asociación Colombiana de Pacientes con enfermedades de depósito lisosomal-ACOPEL.	Luz Victoria Salazar Ceballos	Ingeniera Química. Especialista en Administración de la Salud.

Fuente: IETS, 2021.

El equipo IETS que acompañó el panel, se lista a continuación:

### Equipo técnico IETS.

No.	Nombre	Perfil
1	Aní Cortes	Epidemióloga de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
2	Juan Camilo Martínez	Médico Epidemiólogo de la unidad de Evidencia de la Universidad de Antioquia.
3	Fabio Sierra Matamoros	Epidemiólogo de la Jefatura de Síntesis de la Evidencia y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
4	Ana María Valbuena	Coordinadora de Gestión del Conocimiento de la Cuenta de Alto Costo.
5	Camilo de la Pava	Especialista en Analítica de la Cuenta de Alto Costo.
6	Elsa Beltrán	Antropóloga e Investigadora Cualitativa Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
7	Fanny Torres	Asistente de Participación Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
8	Lorena Mesa	Líder Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
9	Sandra Bernal Piratoba	Asistente de Participación Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
10	Andrea Lara	Especialista de participación de la Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
11	Iván Darío Flórez	Co-director de la Unidad de Evidencia y Deliberación de la Universidad de Antioquia.
12	Daniel Felipe Patiño	Co-director de la Unidad de Evidencia y Deliberación de la Universidad de Antioquia.

Fuente: IETS, 2021.

## 5. Desarrollo del espacio participativo

Como se mencionó en la introducción del presente informe, la metodología de involucramiento de actores en este ejercicio fue el panel de expertos, el cual se define como un grupo de especialistas, quienes se reúnen para discutir y emitir un juicio colectivo y consensuado sobre el asunto de interés (2).

Conforme a lo requerido por el grupo desarrollador, se llevó a cabo el panel virtual el día 13/12/2021, a las 6:00 PM, por la plataforma Zoom.

## 6. Política de transparencia

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, se detallan las categorías de participación:

### Categorías de participación.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	Identifica el conflicto como CONFIRMADO. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019.

Para el caso particular, a todos los delegados se les asignó la categoría de participación A.

## 7. Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de Participación y Deliberación [En línea]. 2014. 85 p. Disponible en: [http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual\\_Participacion.pdf](http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual_Participacion.pdf)
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N., Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. 2016; 32(3):131-9.
4. Mesa L., Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. Bogotá, Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud 2020. p. 26.



## Anexo 7. Resultados de votaciones y discusiones del consenso de expertos para la definición de recomendaciones

En este anexo, se describe el detalle del proceso llevado a cabo para la definición de las recomendaciones, este consistió en la presentación de una propuesta basada en la evidencia consultada y presentada en el numeral 4.2, sobre el cual los miembros del panel opinaban sobre su pertinencia o si se requería algún tipo de modificación, una vez se agotaban los comentarios se procedía a realizar la votación y definición de las recomendaciones.

A continuación, se detalla este proceso para cada pregunta.

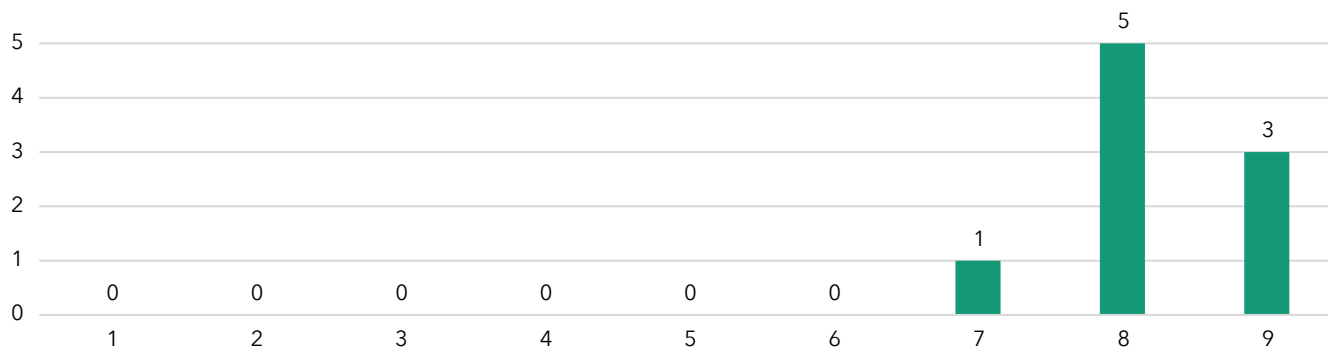
### Pregunta 1: ¿En qué pacientes sospechar la enfermedad de Gaucher?

#### Recomendaciones pregunta 1

Recomendación propuesta	Recomendaciones consensuadas
<p>Se considera sospechar enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3 en sujetos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esplenomegalia y/o trombocitopenia.</li> </ul> <p>Y uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalia.</li> <li>• Dolor óseo.</li> </ul> <p>Y síntomas neurológicos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez con parálisis oculomotora o estrabismo fijo bilateral y signos bulbares) en sospecha de enfermedad de Gaucher tipo 2).</li> <li>• Oftalmoplejía horizontal, ataxia cerebelar o espasticidad (en sospecha de enfermedad de Gaucher tipo 3).</li> </ul>	<p>Se debe sospechar enfermedad de Gaucher tipo 1 en sujetos con:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esplenomegalia masiva no explicada o,</li> <li>2. Esplenomegalia y/o trombocitopenia no explicada y al menos uno o más de los siguientes:</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de causa no clara.</li> <li>- Dolor óseo de causa no clara, necrosis avascular o crisis óseas.</li> <li>- Gammapatía monoclonal de evolución incierta y origen indeterminado (MGUS).</li> <li>- Gammapatía policlonal no explicada de causa no clara.</li> <li>- Hepatomegalia de causa no clara.</li> </ul> <p><b>Nota:</b> Se debe considerar la sospecha de enfermedad de Gaucher, después de descartar otras enfermedades como enfermedades malignas, autoinmunes, inflamatorias crónicas e infecciosas.</p> <p>Se considera sospechar enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3 en sujetos con esplenomegalia y/o trombocitopenia y uno o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatomegalia.</li> <li>• Dolor óseo.</li> </ul> <p>Y síntomas neurológicos como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rigidez o espasticidad con parálisis oculomotora o estrabismo fijo bilateral y signos bulbares (como trastorno severo de la deglución) en tipo 2.</li> <li>• Oftalmoplejía horizontal, ataxia cerebelar o espasticidad en tipo 3.</li> </ul> <p>Se debe sospechar enfermedad de Gaucher también en pacientes con tamización presintomática positiva.</p> <p><b>Nota:</b> Los criterios indicados en la recomendación 1 pueden ser confirmados desde diferentes abordajes a partir del signo o manifestación, motivo de consulta del paciente y utilizando pruebas diagnósticas (bioquímicas e imagenológicas que confirmen los hallazgos y puede incluir el examen físico y anamnesis del paciente o su cuidador).</p>

**Figura 4.** Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 1

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 1  
¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 1:** LC, AL, FS, SN, IZ, LS, MP, MS, AU.

#### Discusión del panel pregunta 1:

Diferentes expertos opinaron que este era uno de las recomendaciones más difíciles, pues existe poca evidencia disponible, ya que esta enfermedad se describió hace mucho tiempo y presenta múltiples manifestaciones, por lo que plantearon redactar esta recomendación según el tipo de EG a sospechar. Una de las expertas comentó que, si el paciente tiene trombocitopenia y otro síntoma no se debe sospechar EG como primera causa de las manifestaciones, por lo que la trombocitopenia no debe quedar solo como un criterio mayor. Además, los expertos consideraron que se deben especificar los diferentes síntomas o signos neurológicos, establecer que es de causa no explicada y además incluir la sospecha de la enfermedad en pacientes con tamización presintomática positiva.

#### **Pregunta 2: ¿Qué exámenes de primera línea se debe solicitar para el paciente con sospecha de enfermedad de Gaucher?**

Para esta pregunta no se generó recomendación por lo que no hubo votación. Sin embargo, se definió lo siguiente:

Se amplía la recomendación 1 con una nota aclaratoria: los criterios indicados en esta pueden ser confirmados desde diferentes abordajes a partir del signo o manifestación, motivo de consulta del paciente y utilizando diferentes pruebas diagnósticas (bioquímicas e imagenológicas que confirmen los hallazgos y puede incluir el examen físico y anamnesis del paciente o su cuidador).

#### Discusión del panel pregunta 2:

Los expertos acordaron que, una vez respondida la primera pregunta, esta segunda pregunta no era relevante. Ya que, dada la heterogeneidad de la enfermedad para el momento en que se llega a una sospecha de EG de acuerdo con signos y síntomas planteados en los criterios de la recomendación 1, ya se deben haber solicitado y obtenido los resultados de los exámenes necesarios (hemograma, electroforesis de proteína, imagenología como resonancia, ecografía o tomografía para detectar la hepatomegalia o esplenomegalia, ferritina) y los demás que sean necesarios a criterio del grupo tratante.

Los expertos consideran que una vez el paciente tiene sospecha de EG por los criterios especificados en la recomendación 1, se deberá realizar la confirmación (descrita en la pregunta 3). Por esto se acordó que esta pregunta no daría lugar a una recomendación adicional, sino que se incluiría como nota de la primera, por lo tanto, no se sometió a votación.



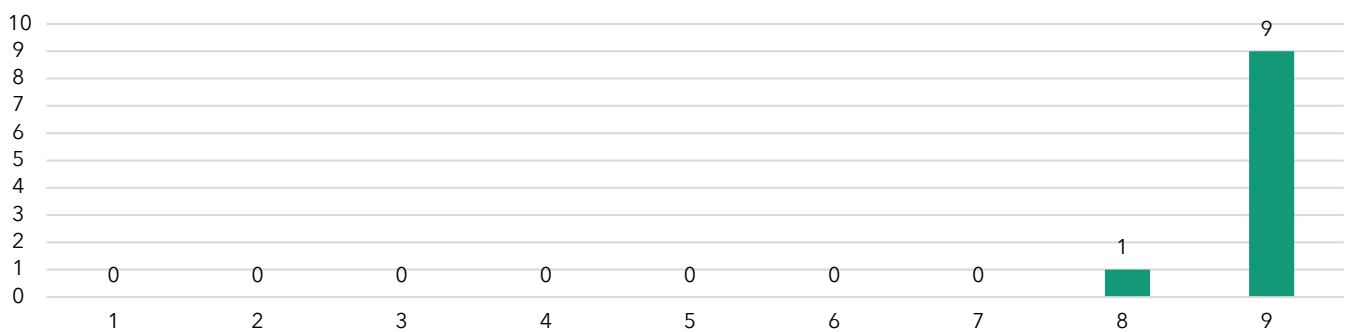
### Pregunta 3: ¿Cómo se debe realizar el diagnóstico confirmatorio de un paciente con enfermedad de Gaucher?

#### Recomendaciones pregunta 3.

Recomendación propuesta	Recomendaciones consensuadas
Se considera que el diagnóstico confirmatorio de enfermedad de Gaucher debe realizarse mediante la detección de la deficiencia de la enzima $\beta$ -glucosidasa en leucocitos o fibroblastos.	En los pacientes que cumplan criterios de sospecha, se debe realizar confirmación de diagnóstico. Para realizar el diagnóstico confirmatorio de enfermedad de Gaucher, debe realizarse la detección de la deficiencia de la enzima $\beta$ -glucosidasa en leucocitos o fibroblastos.

Figura 5. Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 3

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 3 ¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 3:** IZ, MP, SN, LC, AU, FS, LS, AL, VB, MS.

#### Discusión del panel pregunta 3:

Diferentes expertos comentaron que, se debe señalar que el método diagnóstico adecuado es la medición en leucocitos o fibroblastos. Ellos indicaron que la estrategia diagnóstica que consta en realizar la medición de la enzima en papel filtro y luego en leucocitos o fibroblastos es inadecuada. Ante esto, uno de los expertos refiere que es importante resaltar la conclusión de una evaluación económica previa del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (66): "La prueba de actividad enzimática de la  $\beta$ -glucosidasa ácida en sangre seca sobre papel de filtro seguido de la prueba en leucocitos como confirmatorio ante un resultado positivo es una estrategia dominada en todos los escenarios debido a que tiene un costo más elevado que la prueba en leucocitos, aun asumiendo que ambas diagnostican correctamente igual número de pacientes sospechosos".

Es de anotar que esta prueba se encuentra amparada en el plan de beneficios en salud en el país según lo describe la **tabla 20**.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG

**Tabla 20.** CUPS de la prueba de referencia para el diagnóstico de EG

CUPS Resolución 2239 de 2020 y 126 de 2021	Descripción CUPS	FINANCIADA SÍ/NO Resolución 2481 de 2020 (La Resolución. 0163 de 2021 no cuenta con anexos publicados)
908346	BETA GLUCOCEREBROSIDASA ACTIVIDAD	Sí

Fuente: Elaboración propia.

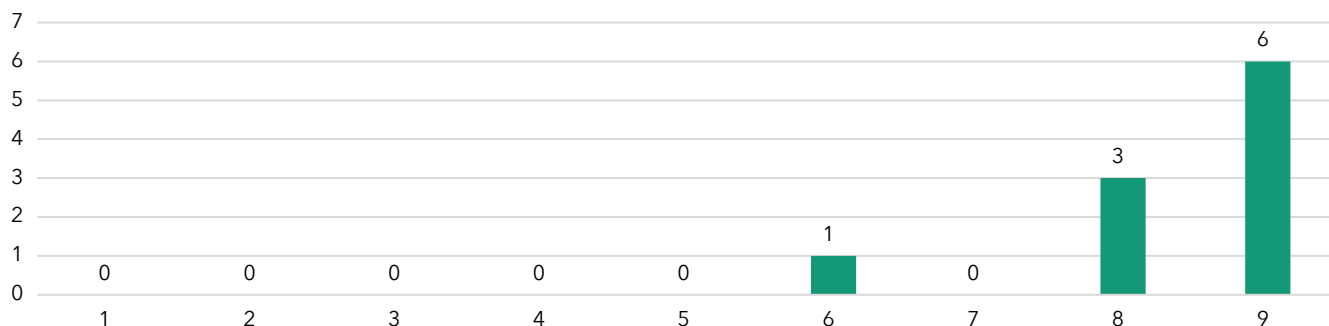
**Pregunta 4:** ¿Cuál es el personal de la salud mínimo que debe estar involucrado en el manejo clínico de los pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué nivel de atención se realiza el manejo de estos pacientes?

### Recomendaciones pregunta 4.

Recomendaciones propuestas	Recomendaciones consensuadas
<p>Dado que la enfermedad de Gaucher es multisistémica, crónica y debilitante y requiere la intervención de múltiples actores del sistema de salud, se considera que el personal de salud mínimo involucrado en el manejo clínico de estos pacientes incluye: médicos hematólogos (pediatras o de adultos), neurólogos, médicos internistas o pediatras, especialistas en rehabilitación, ortopedistas, genetistas, psicólogos, trabajadores sociales.</p> <p>La atención de estos pacientes debe brindarse en centros multidisciplinarios donde se demuestre o documente la experiencia y personal idóneo para la atención de estos pacientes.</p>	<p>Dado que la enfermedad de Gaucher es una enfermedad multisistémica, crónica y debilitante que requiere la intervención de múltiples actores del sistema de salud, se considera que el personal de salud mínimo involucrado en el manejo clínico de pacientes con enfermedad de Gaucher debe incluir a: Médicos especialistas en hematología, neurología, gastroenterología, medicina interna o pediatría, ortopedia, genética médica, fisiatría y otros profesionales de rehabilitación, así como el apoyo de salud mental por parte de psicología y trabajo social.</p> <p>Los profesionales deben estar enfocados a la atención de menores de edad o de adultos según el ciclo de vida del paciente (pediátricos o de adultos) según disponibilidad.</p> <p>La atención de estos pacientes debe ser integral y concentrada en centros multidisciplinarios donde se eviten costos para los pacientes en traslados, se garantice la adherencia, la calidad, la oportunidad de la prestación de servicios y donde se demuestre o documente la experiencia y personal idóneo para la atención de estos pacientes.</p>

**Figura 6.** Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 4

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 4 ¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 90% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 4:** IZ, MP, SN, LC, AU, FS, LS, AL, VB, MS.



#### Discusión del panel pregunta 4:

Diferentes expertos recomendaron mejorar la redacción de la recomendación, de tal forma que los especialistas en ortopedia y genética aparezcan antes que los especialistas en rehabilitación, de tal forma que no se entienda que estos son profesionales prescindibles y que deben hacer parte del grupo tratante. Se consideró, además, que todos los especialistas enunciados se relacionen según el ciclo de vida del paciente. Esta aclaración se realizó en un párrafo aparte indicando que pueden estar sujetos a disponibilidad de la oferta en las diferentes regiones del país.

Los expertos concuerdan, además, que la atención de paciente con EG debe ser integral y concentrada en centros multidisciplinarios, ya que esto impacta en costos para los pacientes en traslados y ayuda en la adherencia, la calidad, la oportunidad de la prestación de servicios, además estos centros deben demostrar o documentar experiencia y personal idóneo para la atención de estos pacientes.

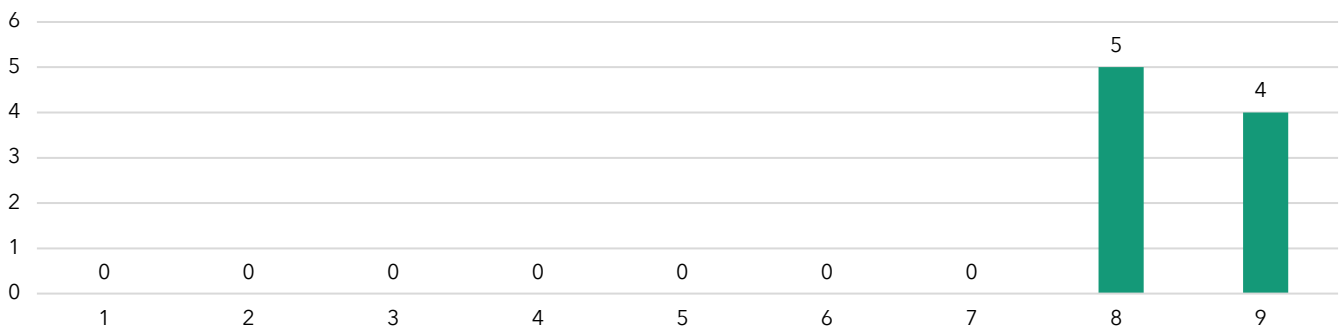
#### Pregunta 5: ¿Cuáles son los criterios para inicio de tratamiento de terapia de reemplazo enzimático en los pacientes con enfermedad de Gaucher? ¿Cuáles son las dosis e intervalos recomendados para el inicio?

##### Recomendación pregunta 5.

Recomendación propuesta	Recomendaciones consensuadas
<p>Para el inicio de terapia de reemplazo enzimático en pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3 y:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Compromiso de órgano (hematológico, visceral, óseo o pulmonar, entre otros).</li> </ul> <p>La dosis para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático debe ser de 60 U/Kg cada 2 semanas ajustado a la concentración final de la presentación del producto con cualquiera de los tres medicamentos aprobados (imiglucerasa, taliglucerasa, velaglucerasa).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Para Enfermedad de Gaucher tipo 2, dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad, farmacocinética de los medicamentos y evidencia disponible, no se considera el uso de ninguna de las terapias de reemplazo enzimático.</li> </ul>	<p>Para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático en pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher tipo 1 o 3 y compromiso de órgano (hematológico, visceral, óseo o pulmonar, entre otros).</p> <p>La dosis para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático debe ser de 60 U/Kg cada dos semanas ajustado a la concentración final de la presentación del producto con cualquiera de los tres medicamentos aprobados (imiglucerasa, taliglucerasa, velaglucerasa).</p> <p>Para la enfermedad de Gaucher tipo 2, dadas las características fisiopatológicas de la enfermedad, farmacocinética de los medicamentos y evidencia disponible, no se considera el uso de ninguna de las terapias de reemplazo enzimático.</p>

Figura 7. Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 5

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 5 ¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 5:** SN, MP, FS, IZ, MS, AL, VB, LC, AU.



# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

Discusión del panel pregunta 5:

Para esta pregunta no se generaron consideraciones por parte de los expertos.

**Pregunta 6: ¿Cuáles son las metas terapéuticas en el manejo de esta condición enmarcado en un manejo especializado en un centro de atención integral de manejo de la enfermedad?**

## Recomendaciones pregunta 6.

Recomendación propuesta	Recomendaciones consensuadas
<p>Se considera que previo al inicio del tratamiento se deben tener evaluaciones basales de los sistemas posiblemente comprometidos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológico (hemograma automatizado).</li> <li>• Visceral (con evaluación volumétrica de hígado y bazo).</li> <li>• Óseo.</li> <li>• Respiratorio.</li> <li>• Neurológico.</li> </ul> <p>Los métodos elegidos pueden variar, pero el método elegido debe mantenerse en el tiempo para poder comparar respecto a los valores iniciales.</p> <p>Se considera que las metas terapéuticas de la enfermedad de Gaucher 1 y 3 son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobina: &gt; 11 g / dL (mujeres); &gt; 12 g / dL (hombres) (o valores corregidos para la edad) y No descenso de hemoglobina en más de 1,25 g / dL para las mujeres o 1,5 g / dL para los hombres por debajo del valor inicial del paciente.</li> <li>• Plaquetas: &gt; 100.000 mm<sup>3</sup> y No descenso recuento de plaquetas no descendió más del 25% por debajo del valor inicial del paciente y no por debajo de 80.000 mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Volumen del hígado: &lt;1,25 MN y No aumento de los volúmenes de hígado y bazo en un 20% respecto al valor inicial del paciente.</li> <li>• Volumen del bazo: &lt;8 MN.</li> <li>• Ausencia de nuevos hallazgos o progresión de la enfermedad ósea, incluidas nuevas fracturas patológicas, infarto medular, lesiones líticas o necrosis avascular.</li> <li>• Y a las otras consideradas en el consenso de Pastores et al.(65).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previo al inicio del tratamiento se deben tener evaluaciones basales de los sistemas posiblemente comprometidos: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico (hemograma automatizado).</li> <li>- Visceral (con evaluación volumétrica de hígado y bazo).</li> <li>- Óseo.</li> <li>- Respiratorio.</li> <li>- Neurológico.</li> </ul> </li> <li>• Los métodos pueden variar, pero el elegido debe mantenerse en el tiempo para poder comparar respecto a los valores iniciales.</li> <li>• Las metas terapéuticas de la enfermedad de Gaucher 1 y 3 son las siguientes: <b>(ver tabla 20)</b>.</li> </ul>



**Tabla 21.** Metas terapéuticas en el manejo de la EG tipo 1 y tipo 3

Compromiso	Metas terapéuticas
Anemia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar los niveles de hemoglobina en 12 a 24 meses en:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\geq 11</math> g/dL en mujeres o niños.</li> <li>- <math>\geq 12</math> g/dL en hombres.</li> </ul> </li> <li>• Eliminar la dependencia a transfusiones.</li> <li>• Reducir fatiga, disnea y angina.</li> <li>• Mantener los valores de Hb adquiridos en los primeros 12 a 24 meses de terapia.</li> </ul>
Trombocitopenia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Todos los pacientes: aumentar el recuento plaquetario durante el primer año para prevenir sangrados espontáneos, quirúrgicos u obstétricos.</li> <li>• Pacientes con esplenectomía: normalizar el conteo plaquetario a un año de tratamiento.</li> <li>• Pacientes con bazo intacto:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombocitopenia moderada de base: el conteo plaquetario debería incrementarse en 1,5 - 2 veces para el primer año y llegar a un nivel bajo-normal para el año 2.</li> <li>- Trombocitopenia grave de base: el conteo plaquetario debería incrementarse en 1,5 para el año 1 y continuar aumentando levemente durante los años 2 a 5 (siendo el doble de la inicial para el año 2), pero la normalización no es esperada.</li> <li>- Evitar esplenectomía (puede ser necesario en eventos hemorrágicos que amenacen la vida).</li> </ul> </li> <li>• Mantener conteos plaquetarios para eliminar el riesgo de sangrado después de que se haya llegado a la respuesta máxima.</li> </ul>
Hepatomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y mantener el volumen hepático en 1 a 1,5 veces lo normal.</li> <li>• Reducir el volumen hepático en 20 - 30% en el año 1 a 2 y en 30 - 40% en el año 3 a 5.</li> </ul>
Esplenomegalia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir y mantener el volumen esplénico a <math>\leq 2</math> a 8 veces lo normal.</li> <li>• Reducir el volumen esplénico en 30 - 50% en el año 1 y en 50 - 60% en el año 2 a 5.</li> <li>• Aliviar síntomas relacionados a la esplenomegalia como: distensión abdominal, saciedad temprana, infartos esplénicos nuevos.</li> <li>• Eliminar el hiperesplenismo.</li> </ul>
Enfermedad esquelética.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir o eliminar el dolor óseo en el primer a segundo año.</li> <li>• Prevenir crisis óseas.</li> <li>• Prevenir osteonecrosis y colapso subcondral de articulaciones.</li> <li>• Mejorar la densidad mineral ósea:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes pediátricos: Obtener la masa esquelética normal o ideal y aumentar la densidad mineral ósea cortical y trabecular para el año 2.</li> <li>- Pacientes adultos: aumentar la densidad mineral ósea trabecular a los 3 a 5 años.</li> </ul> </li> </ul>
Crecimiento en pacientes pediátricos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Normalizar el crecimiento, de tal forma que el paciente llegue a la altura normal según los estándares de la población en los 3 años de tratamiento.</li> <li>• Obtener un inicio de pubertad normal.</li> </ul>
Compromiso pulmonar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Revertir el síndrome hepatopulmonar y la dependencia a oxígeno.</li> <li>• Disminuir la hipertensión pulmonar.</li> <li>• Mejorar el estado funcional y la calidad de vida.</li> <li>• Prevenir el deterioro rápido de la enfermedad pulmonar y la muerte súbita.</li> <li>• Prevenir la enfermedad pulmonar con el inicio temprano de TRE y evitar la esplenectomía.</li> </ul>
Salud funcional y bienestar.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar o restaurar la función física para realizar actividad de la vida diaria de forma normal y alcanzar el rol funcional.</li> <li>• Mejorar los puntajes desde el basal de instrumentos validados de calidad de vida en los primeros 2 a 3 años o menos, dependiendo de la carga de la enfermedad.</li> </ul>

Fuente: Tomado y adaptado de Pastores et al. (65).

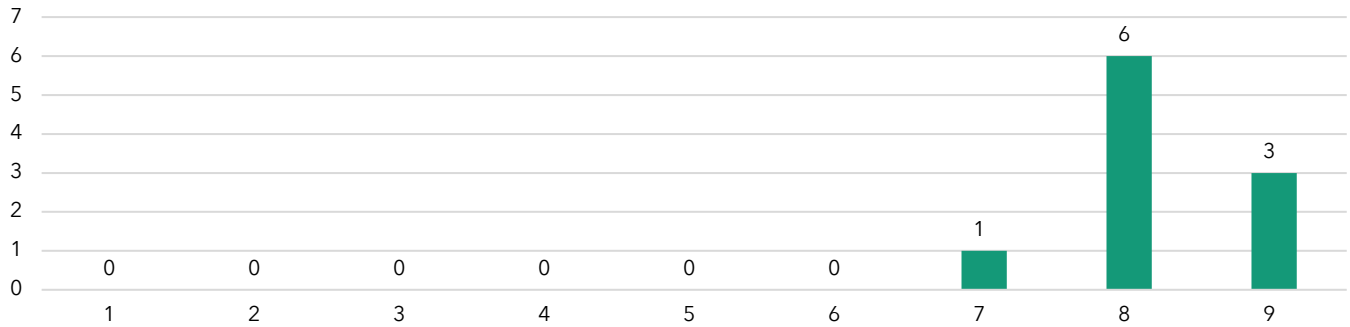
# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con

Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

**Figura 8.** Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 6

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 6  
¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 6:** SN, AL, VB, FS, MP, MS, AU, LC, LS, IZ.

## Discusión del panel pregunta 6:

Los expertos consideraron que es importante anotar que las metas terapéuticas pueden ser evaluadas por diferentes métodos según las manifestaciones del paciente y a criterio del grupo tratante. Sin embargo, se recomendaría que el método que se utilice desde el principio sea el mismo con el que se haga seguimiento.



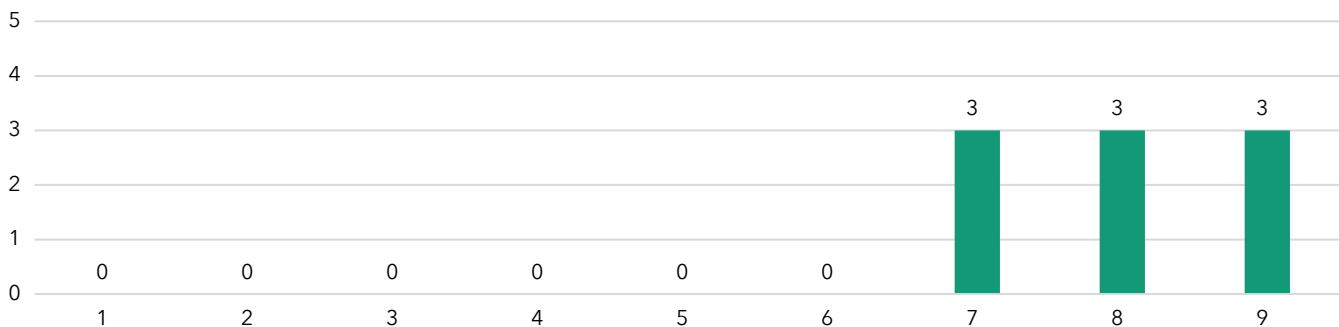
## Pregunta 7: ¿Qué exámenes de seguimiento deben realizarse en relación con las metas terapéuticas y con qué periodicidad? ¿Cuáles deberían ser los intervalos recomendados de seguimiento?

### Recomendación pregunta 7.

Recomendación propuesta	Recomendaciones consensuadas
<p>Se considera que el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher 1 y 3 en tratamiento con terapia de reemplazo enzimático, se debería, al menos, incluir los siguientes paraclínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo.</li> <li>• Volumen hepático y esplénico (por el mismo método realizado desde el inicio).</li> <li>• Rayos X femorales y de columna, densitometría ósea.</li> <li>• Estudios para determinar el compromiso y evolución pulmonar (por el mismo método realizado desde el inicio).</li> </ul> <p>El seguimiento clínico de estos pacientes debería tener una periodicidad cada 3 a 6 meses cuando no están estabilizados y cada 6 a 12 meses una vez se encuentran en metas terapéuticas.</p> <p>Si bien no existen escalas de calidad de vida relacionada con la salud desarrolladas y validadas específicas en pacientes con enfermedad de Gaucher, existen escalas genéricas validadas en Colombia que pueden utilizarse. La evaluación clínica debe incluir una evaluación de calidad de vida relacionado con la salud (por ejemplo, la versión validada del SF-36 en adultos y en niños: <i>Child Health Questionnaire Kidscreen</i>, PEDSQOL).</p>	<p>En el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Gaucher 1 y 3 que reciben terapia de reemplazo enzimático, se debería, al menos, incluir los siguientes paraclínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo.</li> <li>• Volumen hepático y esplénico (por el mismo método realizado desde el inicio).</li> <li>• Radiografía panorámica de miembros inferiores y de columna vertebral (AP y lateral), densitometría ósea (por DXA).</li> <li>• Estudios para determinar el compromiso y evolución pulmonar (por el mismo método realizado desde el inicio).</li> <li>• Examen clínico neurológico en los Gaucher tipo 3, de manera anual e individualizar de acuerdo con hallazgos específicos, debido al compromiso y complicaciones que pueden presentar estos pacientes.</li> <li>• Se pueden solicitar otros paraclínicos e imágenes diagnósticas según consideración del grupo tratante y de las manifestaciones del paciente.</li> </ul> <p>El seguimiento clínico de estos pacientes debe tener una periodicidad cada 3 a 6 meses cuando no están estabilizados y cada 6 a 12 meses una vez se encuentran en metas terapéuticas.</p> <p>Es importante considerar la evaluación de la calidad de vida, si bien no existen escalas de calidad de vida relacionada con la salud desarrolladas y validadas específicas en pacientes con enfermedad de Gaucher, existen escalas genéricas validadas en Colombia que pueden utilizarse. La evaluación clínica debe incluir una evaluación de calidad de vida relacionado con la salud (por ejemplo, la versión validada del SF-36 en adultos y en niños: <i>Child Health Questionnaire Kidscreen</i>, PEDSQOL).</p>

**Figura 9.** Resultado votaciones recomendaciones de pregunta 7

Después de haber presentado y discutido la recomendación formulada para la pregunta N. 7 ¿Cuál es su grado de acuerdo con las recomendaciones que se discutieron, ajustaron y se están presentando en pantalla?



**Resultados:** El 100% de los votos estuvo entre 7 y 9, por lo que se aprobó la recomendación (criterio de aprobación que el 80% o más de las votaciones estuvieran entre 7 y 9).

**Participantes que votaron en la pregunta 7:** FS, IZ, AU, MS, AL, LC, MP, VB.

# Herramienta técnica para la gestión del riesgo dirigida a profesionales de la salud involucrados en la sospecha, el diagnóstico y el seguimiento de las personas con

Enfermedad de Gaucher

[WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG](http://WWW.CUENTADEALTOCOSTO.ORG)

Discusión del panel pregunta 7:

Esta pregunta tuvo su discusión en la plenaria virtual y por el tiempo fue dada a consideración de un neurólogo clínico (de adultos) y posteriormente su votación fue virtual asincrónica.

Diferentes expertos apuntaron que esta recomendación está relacionada con las metas terapéuticas, por lo que otras ayudas diagnósticas pueden solicitarse en el manejo del paciente según el criterio médico cuando se escapan de las metas terapéuticas, consideraron adicionalmente que el seguimiento neurológico debe individualizarse según el examen físico neurológico y la solicitud de ayudas diagnósticas a criterio del médico tratante y según los hallazgos encontrados.



¡Síguenos en nuestras redes sociales!

