Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

# PROTOCOLO 2018

## Diagnóstico y Tratamiento Basado en Taliglucerasa o Imiglucerasa para la Enfermedad de Gaucher

Para el Otorgamiento de las Prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20.850

Subsecretaría de Salud Pública - División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

La Ley 20.850 Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y otorga cobertura financiera universal a diagnósticos, medicamentos, dispositivos de uso médico y alimentos de alto costo de demostrada efectividad, de acuerdo a lo establecido en los protocolos respectivos, garantizando que los mismos sean accesibles en condiciones de calidad y eficiencia.

## ÍNDICE

DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN ..... 4
PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN ..... 5
INTRODUCCIÓN ..... 7
OBJETIVO GENERAL ..... 8
OBJETIVOS ESPECÍFICOS ..... 8
ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN ..... 8
POBLACIÓN OBJETIVO ..... 8
DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA ..... 8
MANEJO CLÍNICO ..... 9
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO ..... 14
REQUISITOS DE INFORMACIÓN ..... 14
GRUPO ELABORADOR ..... 15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 18

## DIAGRAMA DE FLUJO DE LA RED DE ATENCIÓN

**PROBLEMA DE SALUD Enfermedad de Gaucher**

| | | Red Única Aprobada de Prestadores | | |
|---|---|---|---|---|
| **Etapa clínica** | **Etapa de Sospecha Fundada** | **Etapa de Confirmación** | **Etapa deTratamiento** | **Etapa de Seguimiento** |
| **Prestador** | Especialista Neurólogo o Genetista | Centro Confirmador Aprobado | Prestador Aprobado para Tratamiento | Prestador Aprobado para Seguimiento |
| **Acción Clínica** | Evaluación Médica | Examen Diagnóstico determinación actividad enzimática de la enzima ß-glucocerebrosidasen leucocitos en sangre o examen genético molecular según indicación. | Administración Taliglucerasa o Inmiglucerasa | Seguimiento clínico anual |
| | Exámenes Generales | Validación de los criterios de inclusión | | Exámenes según Protocolo |
| **Acción Administrativa** | Ingreso de antecedentes de sospecha a plataforma (1) | Confirmación en Sistema | Registro Fármaco | Registro Seguimiento |
| | **Post Confirmación** (2) | | Registro de Administración | Receta de Continuidad |
| | Notificación | | | |
| | Primera Receta | | | |
| | Paso de confirmación del caso a tratamiento y seguimiento en plataforma web de FONASA* | (3) | | |

**Garantía Financiera:**

1. Confirmación diagnóstica indispensable: Examen de medición de la actividad enzimática en leucocitos o examen genético molecular según indicación.
2. Tratamiento: Terapia de reemplazo enzimática con Taliglucerasa o Imiglucerasa.

**Garantía de Oportunidad:**

1. Para el examen de medición de la actividad enzimática en leucocitos: Con sospecha clínica fundada, el procesamiento de la muestra y su resultado se realizará dentro del plazo de 21 días desde la recepción del formulario de sospecha fundada en la institución confirmadora. En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.
2. Inicio de Tratamiento: Con confirmación diagnóstica, el inicio de tratamiento se realizará en un plazo de 60 días.
3. Continuidad de la atención y control, en conformidad a lo prescrito por el médico para el caso específico.

**Seguimiento:**

El seguimiento se realizará conforme lo establecido en protocolo del Ministerio de Salud para tratamiento basado en Taliglucerasa o Imiglucerasa para enfermedad de Gaucher.

**Será responsabilidad del médico que genera la solicitud, notificar mediante el "formulario de constancia información al paciente Ley Ricarte Soto", y pasar al beneficiario de la ley desde la etapa de confirmación a la etapa de tratamiento y seguimiento en la plataforma dispuesta por FONASA.*

## PROCESO CLÍNICO DE ATENCIÓN

El proceso clínico considerado para las condiciones específicas de salud incorporadas a la Ley se encuentra establecido en protocolos, flujos de atención y documentos asociados para su implementación.

Las condiciones específicas de salud ingresadas en el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo vigente pueden organizarse en dos grupos o flujos diferentes de acuerdo a la naturaleza de la garantía. El grupo de condiciones específicas de salud que requieren ser confirmadas por algún método diagnóstico, el cual también puede estar garantizado, y el otro grupo que ya cuenta con un diagnóstico y que están solicitando una terapia de segunda línea o de mayor complejidad terapéutica, deben pasar por un Comité de Expertos Clínicos del prestador aprobado[1] que validará este requerimiento, de acuerdo a criterios establecidos en los protocolos respectivos de cada patología.

La red de atención para esta condición de salud, se organizará en cuatro etapas:

i. **Sospecha Fundada**
ii. **Confirmación Diagnóstica**
iii. **Tratamiento**
iv. **Seguimiento**

### Sospecha Fundada

En las personas con Enfermedad de Gaucher, que cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo y deseen acceder voluntariamente a los beneficios de la Ley N°20.850, será el especialista (neurólogo o genetista) tratante quien deberá generar la "Sospecha Fundada" a través del formulario correspondiente. El médico que genera la solicitud, será responsable de la información entregada, la que podrá ser objeto de auditoría.

### Confirmación Diagnóstica

Esta etapa consiste en la validación de la solicitud de terapia farmacológica con Taliglucerasa o Imiglucerasa como tratamiento de reemplazo enzimático, para la Enfermedad de Gaucher, por parte

[1] Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado: La conformación del Comité de Expertos Clínicos del Prestador Aprobado cumple con el propósito de proporcionar asesoría, conocimientos de alto nivel y experiencia especializada, en materias específicas relacionadas con el quehacer clínico de los miembros. Su principal función es ser el grupo revisor y validador de acuerdo a criterios establecidos en los Protocolos de las solicitudes de tratamiento de alto costo para los problemas definidos en la Ley

de un Prestador Aprobado[2] que cuente con el examen diagnóstico de "Determinación de la actividad enzimática de la enzima ß-glucocerebrosidasa en leucocitos en sangre", necesario para la confirmación de esta patología. En caso de existir dos exámenes de determinación enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular.

Una vez confirmado, el médico que genera la solicitud deberá notificar al paciente su calidad de Beneficiario de la Ley y asignan en conjunto el establecimiento dentro de la red de prestadores aprobado para tratamiento y seguimiento, donde se emitirá la receta para el inicio de la terapia.

## Tratamiento

Esta etapa consiste en la entrega o administración del fármaco Taliglucerasa o Imiglucerasa como tratamiento para la Enfermedad de Gaucher, por un prestador aprobado lo más cercano posible al domicilio del paciente.

## Seguimiento

**Para esta condición de salud, las prestaciones de seguimiento no se encuentran garantizadas,** por lo que deberá ser cubierta por los seguros de salud correspondiente. Sin embargo, son fundamentales para la integralidad del proceso de atención.

El seguimiento deberá ser realizado por el médico del prestador aprobado para esta etapa, quién será responsable de todo cambio, suspensión transitoria o definitiva del medicamento, los cuales deberán ser ingresados a la plataforma dispuesta por FONASA.

El Ministerio de Salud coordinará la derivación de pacientes beneficiarios de la ley que se encuentran en establecimientos no aprobados para las etapas de tratamiento y seguimiento a la Red de Prestadores Aprobados.

[2] Prestador Aprobado: Corresponde a cualquier persona natural o jurídica, establecimiento o institución, que se encuentre aprobada, conforme a lo dispuesto en el decreto N° 54 del Ministerio de Salud de 2015, que aprueba Reglamento que Establece Normas para el Otorgamiento y Cobertura Financiera de los Diagnósticos y Tratamientos incorporados al sistema establecido en la Ley N° 20.850.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Gaucher es considerada la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente. Se produce por el déficit de la enzima lisosomal glucocerebrosidasa, y se transmite de manera autosómica recesiva. La frecuencia aproximada es de 1: 60.000 recién nacidos en el mundo. Se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y por la ausencia de compromiso neurológico primario en la mayoría de las personas (95%).

La Enfermedad de Gaucher Tipo I, o forma no neuropática, se caracteriza por presentar compromiso visceral, hematológico y óseo y por la ausencia de compromiso neurológico primario. Generalmente inician la presentación de síntomas desde una etapa temprana, presentando epistaxis a repetición, hematomas o equimosis frecuentes y otras manifestaciones asociadas a trombocitopenia. Luego aparecen la esplenomegalia, hepatomegalia y las crisis de dolor óseo. Con el paso de los años la esplenomegalia tiende a estabilizarse, mientras que las manifestaciones óseas se exacerban, presentándose osteoporosis, fracturas en hueso patológico y deformación ósea. El compromiso pulmonar es poco frecuente, sin embargo, constituye una causa frecuente de mortalidad. Los pacientes presentan compromiso intersticial, consolidaciones alveolares/lobares o hipertensión pulmonar. Podrían presentar compromiso neurológico, pero es secundario a patología ósea (colapso vertebral, compromiso de plexos o nervios periféricos por compresión ósea) o hematológicas (hematomas subdurales u otros episodios hemorrágicos en el sistema nervioso central).

La Enfermedad de Gaucher tipo II, o forma neuropática aguda, se manifiesta antes de los dos años de vida, presentado un curso rápido y progresivo, donde los síntomas piramidales (opistótonos, espasticidad, trismus), compromiso bulbar (estridor, trastornos de la deglución), epilepsia mioclónica y alteración de la oculomotricidad (apraxia, fallas en el inicio de la mirada sacádica, nistagmo opticokinético), son característicos de esta presentación. Habitualmente, la sobrevida de estas personas no sobrepasa los primeros años de vida.

La Enfermedad de Gaucher tipo III, o neuropática crónica, se presenta con signos neurológicos progresivos que generalmente se inician antes de los dos años de vida, pero que no tienen un patrón de evolución característico. Ocasionalmente se presenta alteración de la motricidad ocular.

## OBJETIVO GENERAL

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico y farmacológico en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el método diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher.
- Entregar orientaciones que permitan estandarizar el esquema de tratamiento y seguimiento de las personas con terapia de reemplazo enzimático con Taliglucerasa o Imiglucerasa para la Enfermedad de Gaucher.

## ÁMBITOS DE LA APLICACIÓN

Dirigido a profesionales del equipo de salud que atienden personas con Enfermedad de Gaucher.

## POBLACIÓN OBJETIVO

Personas con sospecha clínica fundada y diagnóstico de Enfermedad de Gaucher.

## DEFINICIÓN DE LA TECNOLOGÍA

### Imiglucerasa

La Imiglucerasa tiene como mecanismo de acción la capacidad de catalizar la hidrólisis de glucocerebrósido a glucosa y ceramida, como parte de la vía normal de degradación de lípidos de membrana. Está indicada como terapia de sustitución enzimática de largo plazo para la Enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo 1) o neuropática crónica (tipo 3) y que presentan manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad, como anemia tras exclusión de otras causas, trombocitopenia, enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, hepatomegalia o esplenomegalia.

### Taliglucerasa

La Taliglucerasa o Alfa-taliglucerasa es un análogo recombinante de la glucocerebrosidasa lisosomal humana que cataliza la hidrólisis de la glucocerebrosidos a glucosa y ceramida, reduciendo su

acumulación. La captación de la taliglucerasa por los lisosomas celulares está mediada por la unión de cadenas de oligosacáridos de manosa a receptores de manosa específicos en la superficie celular, lo que conduce a la internalización y posterior transporte a los lisosomas. Está indicada como terapia de sustitución enzimática de largo plazo para la Enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo 1).

## MANEJO CLÍNICO

### Garantía de protección financiera

En personas con Enfermedad de Gaucher, que cumplan los criterios establecidos en este protocolo, se garantizará lo siguiente:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de la actividad enzimática de la enzima ß-glucocerebrosidasa en leucocitos en sangre**.** En caso de existir dos exámenes de determinación enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular.
- **Tratamiento farmacológico**: Reemplazo enzimático con Taliglucerasa o Imiglucerasa.

### Garantía de Oportunidad

En personas con Enfermedad de Gaucher la garantía de oportunidad corresponde a:

- **Examen Diagnóstico:** Determinación de niveles de ß-glucocerebrosidasa en leucocitos en sangre: El Prestador Aprobado para esta etapa, tendrá un plazo no mayor a 21 días, desde la recepción del formulario de sospecha fundada y la muestra de sangre u orina para procesarla y entregar el resultado de ésta.
- En caso de existir dos exámenes de determinación de actividad enzimática con resultado indeterminado, se debe realizar un examen genético molecular en un plazo de 90 días.

- **Tratamiento farmacológico:** En personas con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Gaucher, harán uso del beneficio específico de inicio de tratamiento con Taliglucerasa o Imiglucerasa, en un plazo no mayor a 60 días, desde la confirmación diagnóstica a través del examen diagnóstico, determinado en este protocolo.

### Confirmación diagnóstica

Esta etapa consiste en la confirmación de la condición de salud Enfermedad de Gaucher, a través de la realización de un examen diagnóstico que consiste en la determinación de actividad enzimática

en leucocitos en sangre que busca medir la actividad deficiente o ausente de la enzima ß-glucocerebrosidasa. En caso de existir dos exámenes de determinación enzimática con resultado indeterminado se debe realizar un examen genético molecular.

### Tratamiento

Para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, el esquema de tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) tanto con Taliglucerasa o Imiglucerasa es el siguiente:

- Dosis: 60 UI/kg por vía endovenosa, una vez cada dos semanas, en toda persona que cumpla con uno o más de los criterios de alto riesgo. Quienes no cumplan estos criterios, recibirán 30 UI/kg. La dosis podrá ser reducida hasta 30 U/kg en personas que cumplan meta terapéuticas y dejen de cumplir criterios de alto riesgo.
- Administración: Por vía endovenosa, en una dilución de 100 a 200 ml de solución salina. Debe realizarse por medio de bomba de infusión continua a una velocidad de infusión de 0.5 a 1 UI/Kg por minuto o en un tiempo de 60 a 120 minutos.

### Criterios de Inclusión

Para la Enfermedad de Gaucher, se establece el siguiente criterio de inclusión:

- Examen diagnóstico que confirme la deficiencia de la actividad enzimática de ß-glucocerebrosidasa en leucocitos en sangre.

  Además de lo anterior debe cumplir con:

  a. En personas menores de 18 años:
     - Presencia de síntomas relacionados con la Enfermedad de Gaucher.

  b. En personas mayores de 18 años:
     - Hemoglobina <11,5g/dl en mujeres ó <12,5g/dl en hombres.
     - Recuento de plaquetas <120.000/$mm^3$.
     - Volumen hepático >1,25 veces el valor normal según volumetría por tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética.
     - Volumen esplénico > 5 veces el valor normal según volumetría por tomografía axial computada o resonancia nuclear magnética.
     - Deterioro de la calidad de vida debido a complicaciones de la Enfermedad de Gaucher.

## Criterios de Alto Riesgo

Los criterios de alto riesgo corresponda a:

a. En personas menores de 18 años
   - Retardo del crecimiento, definido como una talla menor a 2DS según la edad o la caída de un segmento en la curva de percentiles.
   - Hemoglobina <2,0 g/dl bajo el límite para su edad.
   - Recuento de plaquetas <60.000/$mm^3$ o hemorragias frecuentes.
   - Cualquier evidencia de compromiso óseo clínico o radiológico.

b. En personas mayores de 18 años:
   - Enfermedad ósea sintomática: dolores frecuentes, necrosis avascular, fracturas patológicas, osteopenia moderada o severa.
   - Hipertensión pulmonar.
   - Recuento de plaquetas <60.000/$mm^3$.
   - Hemoglobina <8g/dl o necesidad de transfusiones.
   - Compromiso hepático: cirrosis o hipertensión portal.
   - Compromiso esplénico: esplenomegalia significativa (volumen esplénico mayor a 10 veces el valor normal) o en quien la esplenomegalia produzca efectos clínicos secundarios importantes, como compromiso respiratorio, trombocitopenia severa, infartos esplénicos.

## Metas Terapéuticas

Las metas terapéuticas establecidas son:

- Manejar todas las manifestaciones presentes y las potencialmente conocidas.
- Evaluación personalizada basada en manifestaciones individuales y curso de la enfermedad.
- Reconocer que la respuesta no sólo depende de la dosis de TRE, sino que además depende de la severidad de la enfermedad previa al tratamiento.
- **Hemoglobina (1-2 años):**
  - Normalizar anemia y aliviar la fatiga.

- **Plaquetas (1-5 años):**
  - En un año, el aumento de los niveles de plaquetas es suficiente para prevenir sangrado espontáneo o traumático (>60.000).
  - Trombocitopenia leve (>60.000) debe normalizarse y en caso de recuentos más bajos doblaran sus valores, aunque no se observen normalizados.
- **Hepatomegalia (1-5 años)**
  - En pacientes con hígado moderadamente grande, llegar a tamaño cercano a lo normal.
  - En pacientes con hígado muy grande, disminuir tamaño en un 30-40%. Raramente se normalizarán.
- **Esplenomegalia (1-5 años)**
  - Disminuir tamaño del bazo para llegar a niveles que no produzcan distensión abdominal o dolor.
  - En pacientes con bazo moderadamente grande (menos 8 veces el tamaño normal por volumetría), llegar a ser cercanos a lo normal.
  - En pacientes con bazo muy grande, disminuir en un 40-60%. Raramente se normalizarán.
  - Evaluar persistencia de bazo grande, incluso luego de largos períodos en tratamiento.
- **Metas esqueléticas:**
  - Deben eliminarse las crisis de dolor y las fracturas.
  - Eliminar o reducir significativamente dolor óseo.
  - Prevenir daño irreversible por necrosis avascular, infartos, infecciones o fracturas.
  - Disminuir la infiltración de medula ósea.
  - Estabilizar el hueso para ser un mejor soporte de prótesis.

### Criterio de Continuidad del Tratamiento

Para todas aquellas personas que al momento de solicitar el ingreso a las garantías de la Ley 20.850, ya cuenten como parte de su tratamiento para Enfermedad de Gaucher, el uso de Taliglucerasa o Imiglucerasa y cumplan con los criterios de inclusión establecidos en este protocolo, será el médico quién deberá enviar el formulario de solicitud de tratamiento para esta patología.

### Seguimiento

El seguimiento del tratamiento con Taliglucerasa o Imiglucerasa, para las personas con Enfermedad de Gaucher, requiere de evaluaciones por parte de un equipo multidisciplinario a lo menos cada 12 meses, con la finalidad de evaluar la evolución clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico.

El esquema de seguimiento sugerido es el siguiente:

| **Evaluación** | **Periodicidad** | | |
|---|---|---|---|
| | Inicio | Semestral | Anual |
| Antropometría | x | x | |
| Hemoglobina | x | x | |
| Recuento de plaquetas | x | x | |
| Transaminasas | x | x | |
| Perfil bioquímico | x | | x |
| Perfil lipídico | x | | x |
| Ferritina | x | | x |
| Calcio | x | | x |
| Fósforo | x | | x |
| Grupo sanguíneo | x | | |
| Volumen del bazo (volumetría por TAC o RNM) | x | | x |
| Volumen del hígado (volumetría por TAC o RNM) | x | | x |
| Radiografías AP de fémur, pelvis, cadera o coxofemoral | x | | x |
| RNM (secuencia T1 y T2 de caderas/fémur distal) | x | | x |
| Densitometría ósea columna y cadera | x | | x |

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTO

La autorización del tratamiento se hará en base a la evaluación de los antecedentes dispuestos en la etapa de "Sospecha Fundada" y "Confirmación Diagnóstica", requiriéndose para ello la siguiente documentación:

- Formulario de Sospecha Fundada.
- Resultado examen confirmatorio.
- Antecedentes y documentos requeridos en este protocolo.

Los antecedentes clínicos que motiven la postulación deben estar adecuadamente registrados en la ficha clínica. La veracidad de estos antecedentes es certificada por el médico que genera la solicitud y podrán ser objeto de auditoría.

La autorización de uso de terapias de reemplazo enzimático bajo este protocolo es exclusiva para la persona autorizada. Las personas no podrán hacer un uso distinto de esta medicación a la indicada en la prescripción médica.

## REQUISITOS DE INFORMACIÓN

Los requisitos de información para postular a los potenciales beneficiarios al sistema de protección financiera de la ley 20.850, se encuentran disponibles en el sistema informático dispuesto por Fonasa, http://www.fonasa.cl, cuya información solicitada para cada condición específica de salud, está acorde a lo establecido en cada protocolo, la cual deberá ser digitada de manera electrónica.

## GRUPO ELABORADOR

### Segunda Edición. Marzo 2018

Grupo Elaborador

| | |
|---|---|
| Juan Francisco Cabello | Médico Neurólogo.<br>Instituto de Nutrición y Tecnologías de los Alimentos (INTA). |
| Patricia Kraemer | Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia.<br>Subsecretaria de Salud Pública. Minsal. |

Grupo Revisor

| | |
|---|---|
| Dino Sepúlveda | Médico Jefe<br>Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia<br>Subsecretaría Salud Pública. Minsal |
| Paloma Herrera | Kinesióloga<br>Departamento de Evaluación de Tecnología Sanitaria y Salud Basada en Evidencia<br>Subsecretaría Salud Pública. Minsal |
| Caroline Labbé | Enfermera<br>Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto<br>Subsecretaría de Salud Pública. Minsal |
| Natalia Celedón | Fonoaudióloga<br>Coordinación Ley N°20.850, Ley Ricarte Soto<br>Subsecretaría de Salud Pública. Minsal |
| Elisa Llach | Médico Jefe.<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal |
| Carolina Leiva | Enfermera<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados. |

| | |
|---|---|
| | Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal |
| Lisset Slaibe | Enfermera<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal |
| Matías Libuy | Médico<br>Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal |
| M. Consuelo Celedón | Químico Farmacéutico<br>Jefa Subdepartamento tratamientos de alto costo<br>División Comercialización FONASA |
| Ximena Paredes | Químico Farmacéutico, Ph.D<br>Subdepartamento tratamientos de alto costo<br>División Comercialización FONASA |
| Marianela Villa | Matrona<br>Subdepartamento tratamientos de alto costo<br>División Comercialización FONASA |

**Primera Edición. Noviembre 2015**

Grupo Elaborador

| | |
|---|---|
| Juan Francisco Cabello | Médico Neurólogo.<br>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). |
| Patricia Kraemer | Documentalista.<br>Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica.<br>Subsecretaria de Salud Pública. Minsal. |
| Ignacio Pineda | Médico. |

| | |
|---|---|
| | Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica.<br>Subsecretaria de Salud Pública. Minsal. |

Grupo Revisor

| | |
|---|---|
| Dolores Tohá | Médico. Jefa.<br>Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica.<br>Subsecretaria de Salud Pública. Minsal. |
| Pamela Burdiles | Matrona.<br>Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica.<br>Subsecretaria de. Salud Pública. Minsal. |
| Dino Sepúlveda | Médico.<br>Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica.<br>Subsecretaria de Salud Pública. Minsal. |
| Elisa Llach | Médico.<br>Departamento Gestión de Procesos Asistenciales Integrados.<br>Subsecretaria de Redes Asistenciales. Minsal. |

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Jorge Nogales-Gaete, Archibaldo Donoso, Renato Verdugo. Tratado de Neurología Clínica. Editorial Universitaria. Editorial Universitaria; 2005. 738 p.
2. Lexicomp, Inc. Imiglucerase (glucocerebrosidase): Drug information [Internet]. UpTo Date. [cited 2017 May 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/imiglucerase-glucocerebrosidase-drug-information?source=search_result&search=IMIGLUCERASA&selectedTitle=1~10
3. Lexicomp, Inc. Taliglucerase alfa (glucocerebrosidase): Drug information [Internet]. UpTo Date. [cited 2017 May 18]. Available from:
4. https://www.uptodate.com/contents/taliglucerase-alfa-glucocerebrosidase-drug-information?source=search_result&search=taliglucerase&selectedTitle=1~6
5. Beutler E; Grabowski GA. Gaucher disease. In: Scriver CR, Beaudet Al, Sly WS, Valle D (eds) The metabolic and Molecular Bases of inherited Disease, 8th ed, Vol III, Mc Graw-Hill, New York, 2001 pp 3635-3668.
6. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Prakash-Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. J Pediatr 2004; 144:112-20.
7. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Harris CM, Kaplan P, Mengel E, Pocovi M, Vellodi A. Pediatric non- neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. Eur J Pediatr. 2004 Feb; 163(2):58-66.
8. Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash- Cheng A, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS, Weinreb NJ; International Collaborative Gaucher Group U.S. Regional Coordinators Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. Genet Med. 2005 Feb;7(2):105-10.
9. Brady RO, Pentchev PG, Gal AE, Hibbert SR, Dekaban AS. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency. Use of purified glucocerebrosidase in Gaucher's disease. N Engl J Med. 1974 Nov 7;291(19):989-93.
10. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ, Garfield M, Brady RO. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1990 Mar; 87(5):1913-6.
11. Baldellou A, Andria G, Campbell P, et al. Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. Eur J Pediatr 2004, Feb 163 (2), 58-66.