



INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cistinosis

Tecnología Sanitaria Evaluada: Mercaptamina vía oral (liberación convencional y retardada)

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cistinosis. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	4
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	4
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	4
4. RESUMEN EJECUTIVO	5
Eficacia de los tratamientos	5
Análisis Económico.....	5
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos	6
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	7
Electrolitos	7
Terapia hormonal.....	7
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	8
Cisteamina de liberación convencional.....	8
Cisteamina de liberación retardada	9
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	10
Pertinencia de la indicación	10
Seguridad	10
Umbral	10
Disponibilidad del Fondo	10
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	11
Resultados de la búsqueda de evidencia	11
Resumen de resultados.....	12
Consideraciones adicionales	14
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	15
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	15
12. REPERCUSIONES ÉTICAS JURÍDICAS Y SOCIALES.....	15
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	15
14. CONCLUSIÓN	15
REFERENCIAS	16
ANEXO SEGURIDAD	17

CISTINOSIS

1. SOLICITUD

Cystagon para Cistinosis.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cistinosis.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Mercaptamina vía oral (liberación convencional y retardada).



4. RESUMEN EJECUTIVO

La cistinosis es una enfermedad metabólica que se caracteriza por la acumulación de cistina al interior de los lisosomas de las células, generando una elevada concentración de este cristal en diferentes órganos y tejidos. Esta acumulación de cristales causa disfuncionalidad y dificulta la visión. La cistinosis es una enfermedad genética, transmisible de manera autosomal recesiva con una incidencia de aproximada de 1 a 9 por cada 100.000 nacidos vivos a nivel mundial.

Eficacia de los tratamientos

No se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia de la cisteamina de liberación convencional (Cystagon) para el tratamiento de pacientes con cistinosis nefropática. Se encontraron 2 estudios de cohorte retrospectivos que abordaban la eficacia de este tratamiento sobre niños y adultos.

Los resultados encontrados muestran que es incierto si la cisteamina tiene efectos sobre niños y adultos con cistinosis nefropática, porque la certeza en la evidencia es muy baja.

Análisis Económico

No se realizó un análisis económico ni de la implementación en las redes, considerando que no hay evidencia que permita determinar la eficacia de este tratamiento.

Tabla resumen de evaluación.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Cistinosis	Mercaptamina	Si	No favorable	Eficacia	Muy baja certeza en la evidencia

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La cistinosis es una enfermedad metabólica donde la cistina se acumula en diferentes órganos y tejidos, lo que puede llevar a una degeneración severa de algunos órganos (1,2). Los pacientes con cistinosis acumulan cistina al interior de los lisosomas (3–5), la que cristaliza a medida que su concentración se incrementa. Estos cristales se acumulan en diferentes órganos, causando disfuncionalidad, o produciendo cristales que dificultan la visión.

La causa de esta enfermedad es una falla genética transmisible de manera autosomal recesiva, que impide la codificación de una proteína que transporta la cistina hacia fuera del lisosoma (6). Sin embargo, aún no hay claridad del mecanismo por el cual generaría disfunción celular.

Algunas estimaciones muestran que la cistinosis tendría una incidencia de aproximada de 1 a 9 por cada 100.000 nacidos vivos a nivel mundial (7).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

La cistinosis es la principal causa para desarrollar síndrome renal tubular de Fanconi (8). De esta forma, una primera aproximación para el diagnóstico de cistinosis es observar clínicamente los síntomas de este síndrome, el cual se caracteriza por una progresiva pérdida de función en los transportadores proximales tubulares de los riñones, resultando en una pérdida de agua, sales, glucosa y proteínas por la orina.

El diagnóstico se confirma con los siguientes exámenes (9,10):

- Examen con lámpara de hendidura: Observar la presencia de cristales de cistina en la córnea.
- Examen de sangre: Evaluar niveles de cistina en leucocitos polimorfonucleares.
- Examen genético: Presencia de mutaciones en el gen CTNS.

La cistinosis se puede presentar de manera nefropática o no nefropática, lo que se distinguiría por el funcionamiento del nefrón. Sin embargo, la mayoría de los casos de cistinosis son de variedad nefropática, los que son usualmente diagnosticados en niños (10). El medicamento evaluado tiene indicación para cistinosis nefropática, tanto en niños como en adultos.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

La cistinosis es una enfermedad que no tiene un tratamiento curativo. Sin embargo, existen alternativas para el control de los síntomas. La cisteamina es el único tratamiento dirigido específicamente a eliminar la concentración de cistina de las células y tejidos del cuerpo (11).

Electrolitos

La hidratación constante y la administración de electrolitos son fundamentales para los síntomas renales de esta enfermedad, especialmente en paciente con síndrome renal tubular de Fanconi (9,11).

Terapia hormonal

Debido a las múltiples endocrinopatías causadas por la cistinosis, la terapia de reemplazo hormonal se recomienda para el tratamiento de los síntomas de esta enfermedad (11).

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

La mercaptamina o cisteamina es una molécula que disminuye la acumulación de cistina en leucocitos, músculos y células hepáticas. Su tratamiento se administra a pacientes con cistinosis nefropática. Esta molécula se encuentra en 2 formas farmacéuticas diferentes para este tratamiento, las cuales son evaluadas en este informe.

Cisteamina de liberación convencional

Registro e Indicación

La cisteamina no cuenta con registro sanitario en Chile. En la European Medicines Agency (EMA) y FDA, la cisteamina de liberación convencional está indicada para el tratamiento de la cistinosis.

Presentaciones

Cápsulas 50 y 150 mg

Laboratorio

Cystagon (Orphan Europe)

Posología

En niños menores de 13 años, se aplica 1.3 g /m² de superficie al día, dividido en 4 veces al día.

En pacientes mayores de 12 años o sobre 50 kg de peso, se aplican 2 gramos por día, 4 veces por día.

Se recomienda una dosis inicial de 1/4 o 1/6 de la dosis de mantención, e incrementarla gradualmente entre 4 a 6 semanas, aumentando la dosis al evaluar tolerabilidad.

La dosis máxima es 1.95 g/m² al día.



Cisteamina de liberación retardada

Registro e Indicación

La cisteamina no cuenta con registro sanitario en Chile. En la EMA y FDA, la cisteamina de liberación retardada está indicada para el tratamiento de la cistinosis en pacientes de 2 o más años.

Presentaciones

Cápsulas de liberación retardada 25 y 75 mg

Laboratorio

Procysbi (Raptor Pharmaceuticals)

Posología

Dosis inicial: 0.2 a 0.3 g/m² de superficie al día, dividido en 2 dosis separadas por 12 horas. Incrementar la dosis gradualmente entre 4 a 6 semanas hasta alcanzar la dosis de mantención.

Dosis de mantención: 1.3 g/m² diario dividido en 2 dosis separadas por 12 horas.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

La cisteamina de liberación convencional y retardada cumplen el criterio, dado que están indicados para pacientes con cistinosis.

Seguridad

La cisteamina de liberación convencional y retardada cumplen el criterio, ya que ninguno presenta alguna alerta sanitaria registrada.

En el anexo a este informe se describen las consideraciones de seguridad de la cisteamina de liberación convencional, enunciadas por la EMA.

Umbral

La cisteamina de liberación convencional y retardada cumplen el criterio, ya que superan el umbral de alto costo.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatar un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

La cisteamina de liberación convencional cumple con este criterio, ya que no sobrepasa la disponibilidad del fondo. En cambio, la cisteamina de liberación retardada sobrepasa la disponibilidad del fondo, por lo tanto, no cumple con este criterio.



9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de la cisteamina de liberación convencional (Cystagon) para el tratamiento de pacientes con cistinosis.

Resultados de la búsqueda de evidencia

No se encontraron revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia de la mercaptamina para el tratamiento de la cistinosis. De esta forma, se procedió a buscar estudios primarios que abordaran esta pregunta. Se consideraron únicamente estudios que evaluaran la mercaptamina de uso oral, en liberación convencional (Cystagon). De esta forma, se excluyeron presentaciones tópicas (gotas) y de liberación no convencional (Procysbi). Se excluyeron todos los estudios que no utilizaran algún grupo control (o que utilizaran un grupo control ajeno al estudio, por ej.: control histórico), o que utilizaran un comparador no relevante para la síntesis (cisteamina de liberación prolongada o fosfocisteamina). Se utilizaron finalmente **2 estudios primarios**, los que son descritos a continuación en la tabla 1, donde se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	No se encontraron revisiones sistemáticas. Dos estudios primarios publicados en 1988 y 1993 fueron considerados en esta síntesis, ambos cohortes retrospectivas (12,13).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Un estudio contempló el uso de cisteamina en niños (12), mientras que el otro contempló pacientes adultos que ya han recibido un trasplante de riñón (13).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Los estudios evaluaron el efecto en pacientes que reciben tratamiento con cisteamina de liberación convencional, en comparación a pacientes que no lo reciben. En el caso del estudio de niños, la terapia se inició antes de los 2 años y por un promedio de 7.1 años (12). En el caso de los adultos, los pacientes recibieron cisteamina cada 6 horas, durante al menos 1 año (13).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Los estudios reportaron los siguientes desenlaces: Edad a la que el <i>clearance</i> de creatinina alcanza los 0 mL/min/1.73m ² , mortalidad, reemplazo de hormona tiroídea, desarrollo de diabetes mellitus dependiente de insulina, atrofia de cerebro según scanner, calcificación de cerebro según scanner, miopatía distal y disfunción de la deglución moderada.
Financiamiento de los estudios	Ninguno de los dos estudios incluidos especifica su financiamiento, ni sus autores realizan una declaración de conflicto de interés (12,13).

Resumen de resultados

Se reporta el resultado de los 2 estudios de cohorte encontrados que, en conjunto, incluyeron 84 niños y 34 adultos. La tabla 2 muestra el resumen de la evidencia sobre la efectividad de este tratamiento sobre pacientes con cistinosis, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.



Tabla 2. Resumen de evidencia para cisteamina de liberación convencional en pacientes con cistinosis.

Resultado Población	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Cisteamina	Con Cisteamina	Diferencia		
Edad media a la que el clearance de creatinina alcanza 0 mL/min/1.73m2 Niños	NA Nº de participantes : 84 (1 estudio observacional)	10 años	74 años	MD 64 más alto. (92.26 menor a 220.26 más alto.)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina tiene algún efecto sobre la edad media a la que el clearance de creatinina alcanza 0 mL/min/1.73m2 en niños, porque la certeza en la evidencia es muy baja
Mortalidad Adultos post-trasplante de riñón	RR 0.14 (0.01 a 2.33) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	28.0%	3.9%	24.1% menos (27,7 menos a 37,2 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina reduce la mortalidad de adultos post-trasplante, porque la certeza en la evidencia es muy baja
Reemplazo de hormona tiroidea Adultos post-trasplante de riñón	RR 0.93 (0.68 a 1.27) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	88.0%	81.8%	6.2% menos (28,2 menos a 23,8 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina reduce el número de terapias de reemplazo de hormona tiroidea en adultos post-trasplante, porque la certeza en la evidencia es muy baja
Diabetes mellitus dependiente de insulina Adultos post-trasplante de riñón	RR 3.41 (0.66 a 17.62) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	8.0%	27.3%	19.3% más (2,7 menos a 133 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina aumenta el número de pacientes adultos post-trasplante con diagnóstico de diabetes mellitus dependiente de insulina, porque la certeza en la evidencia es muy baja
Atrofia de cerebro según scanner Adultos post-trasplante de riñón	RR 1.28 (0.85 a 1.92) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	64.0%	81.9%	17.9% más (9,6 menos a 58,9 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina aumenta el número de pacientes adultos post-trasplante con diagnóstico de atrofia de cerebro según scanner porque la certeza en la evidencia es muy baja
Calcificación de cerebro según scanner Adultos post-trasplante de riñón	RR 0.76 (0.18 a 3.18) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	24.0%	18.2%	5.8% menos (19,7 menos a 52,3 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina reduce los diagnósticos de calcificación de cerebro según scanner en adultos post-trasplante, porque la certeza en la evidencia es muy baja
Miopatía distal Adultos post-trasplante de riñón	RR 1.62 (0.66 a 4.00) Nº de participantes : 36 (1 estudio observacional)	28.0%	45.4%	17.4% más (9,5 menos a 84 más)	⊕○○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Es incierto si la Cisteamina aumenta la miopatía distal en adultos post-trasplante, porque la certeza en la evidencia es muy baja

Resultado Población	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Cisteamina	Con Cisteamina	Diferencia		
Disfunción de deglución moderada Adultos post-trasplante de riñón	RR 1.34 (0.80 a 2.25) Nº de participantes : 35 (1 estudio observacional)	54.2%	72.6%	18.4% más (10,8 menos a 67,7 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b	Es incierto si la Cisteamina aumenta la disfunción de la deglución en adultos post trasplante, porque la certeza en la evidencia es muy baja
<p>El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).</p> <p>El riesgo sin cisteamina está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.</p> <p>CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media ; NA: No aplica</p>						
<p>a. Múltiples complicaciones en la selección de casos y control de variables confundentes (riesgo de sesgo)</p> <p>b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)</p>						

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen no fueron priorizados por los autores de esta síntesis, considerando la reducida disponibilidad de evidencia para esta pregunta.

Debido a esta escasa disponibilidad de evidencia y su baja certeza encontrada, es importante monitorear la publicación de nueva evidencia. De manera particular, es importante la realización de ensayos controlados aleatorizados (que tampoco se encuentran en desarrollo al revisar la página de [Clinical Trials](#)), o la publicación de revisiones sistemáticas de la literatura. En conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS JURÍDICAS Y SOCIALES

No se evaluó esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera no favorable, dado que la evidencia presentada es de certeza muy baja, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.

REFERENCIAS

1. Middleton R, Bradbury M, Webb N, O'Donoghue D, Van't Hoff W. Cystinosis. A clinicopathological conference. "From toddlers to twenties and beyond" Adult-Paediatric Nephrology Interface Meeting, Manchester 2001. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Dec;18(12):2492–5.
2. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):111–21.
3. Gahl WA, Bashan N, Tietze F, Bernardini I, Schulman JD. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science*. 1982 Sep 24;217(4566):1263–5.
4. Gahl WA, Tietze F, Bashan N, Steinherz R, Schulman JD. Defective cystine exodus from isolated lysosome-rich fractions of cystinotic leucocytes. *J Biol Chem*. 1982 Aug 25;257(16):9570–5.
5. Thoene JG, Oshima RG, Ritchie DG, Schneider JA. Cystinotic fibroblasts accumulate cystine from intracellular protein degradation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Oct;74(10):4505–7.
6. Town M, Jean G, Cherqui S, Attard M, Forestier L, Whitmore SA, et al. A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nat Genet*. 1998 Apr;18(4):319–24.
7. Niaudet P. Cystinosis [Internet]. Orphanet encyclopedia. 2014 [cited 2017 Feb 17]. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=213
8. FANCONI G, BICKEL H. [Chronic aminoaciduria (amino acid diabetes or nephrotic-glycosuric dwarfism) in glycogen storage and cystine disease]. *Helv Paediatr Acta*. 1949 Nov;4(5):359–96.
9. Nesterova G, Gahl WA. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care: A reference for people with infantile nephropathic cystinosis, their families, and medical team [Internet]. Cystinosis Research Network. 2012 [cited 2017 Feb 22]. Available from: <https://cystinosis.org/images/what-is/Cystinosis Standards of Care June 19 2012.pdf>
10. Wilmer MJ, Schoeber JP, van den Heuvel LP, Levtchenko EN. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatr Nephrol*. 2011 Feb;26(2):205–15.
11. Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA, van Dyck M, van den Heuvel LP, Levtchenko E. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016 Dec 22;11(1):47.
12. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved Renal Function in Children with Cystinosis Treated with Cysteamine. *N Engl J Med*. 1993 Apr 22;328(16):1157–62.
13. Theodoropoulos DS, Krasnewich D, Kaiser-Kupfer MI, Gahl WA. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA*. 1993 Nov 10;270(18):2200–4.

ANEXO SEGURIDAD

Seguridad de cisteamina de liberación convencional

Es esperable que, aproximadamente el 35% de los pacientes tratados presenten reacciones adversas. Éstas afectan principalmente al aparato gastrointestinal y al sistema nervioso. Cuando estas reacciones se observen al comienzo del tratamiento, para mejorar la tolerabilidad se recomienda suspender temporalmente la administración del mismo y, posteriormente, reiniciarlo de forma progresiva.

Se han descrito las siguientes reacciones adversas, clasificadas por **órganos y sistemas** y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia.

Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes</i> : anomalías en las pruebas de la función hepática
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	<i>Poco frecuentes</i> : leucopenia
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes</i> : cefalea, encefalopatía <i>Poco frecuentes</i> : somnolencia, convulsiones
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i> : vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes</i> : dolor abdominal, mal aliento, dispepsia, gastroenteritis <i>Poco frecuentes</i> : úlcera gastrointestinal
Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes</i> : síndrome nefrótico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuentes</i> : olor cutáneo desagradable, erupción <i>Poco frecuentes</i> : cambio de coloración del cabello, estrías en la piel, piel frágil (pseudotumor moluscoide en los codos)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Poco frecuentes</i> : hiperlaxitud articular, dolor de pierna, rodilla valga, osteopenia, aplastamiento vertebral, escoliosis.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes</i> : anorexia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes</i> : letargia, fiebre <i>Frecuentes</i> : astenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i> : reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos	<i>Poco frecuentes</i> : nerviosismo, alucinaciones

Se han descrito casos de síndrome nefrótico en los 6 meses siguientes al comienzo del tratamiento con recuperación progresiva tras la suspensión del mismo. En algunos casos, la histología mostró una glomerulonefritis membranosa en un riñón trasplantado y nefritis intersticial de hipersensibilidad.

Se han notificado casos de síndrome tipo Ehlers-Danlos y trastornos vasculares fundamentalmente en los codos de niños tratados de forma crónica con altas dosis de diversos preparados de cisteamina (clorhidrato de cisteamina o cistamina o bitartrato de cisteamina) la mayoría por encima de la dosis máxima de 1,95 g/m²/día.

En algunos casos, estas lesiones cutáneas estaban asociadas con proliferación vascular, estrías en la piel y trastornos óseos observados por primera vez durante un examen radiográfico. Los trastornos óseos que se comunicaron fueron rodilla valga, dolor de pierna e hiperlaxitud articular, osteopenia, aplastamiento vertebral y escoliosis.

En los casos en los que se realizó un estudio histopatológico de la piel, los resultados sugirieron angioendoteliomatosis.

Un paciente murió posteriormente de isquemia cerebral aguda con una importante vasculopatía. En algunos pacientes, las lesiones cutáneas en los codos remitieron después de reducir la dosis de CYSTAGON.

Se ha postulado que el mecanismo de acción de la cisteamina puede interferir en los enlaces cruzados de las fibras de colágeno.

