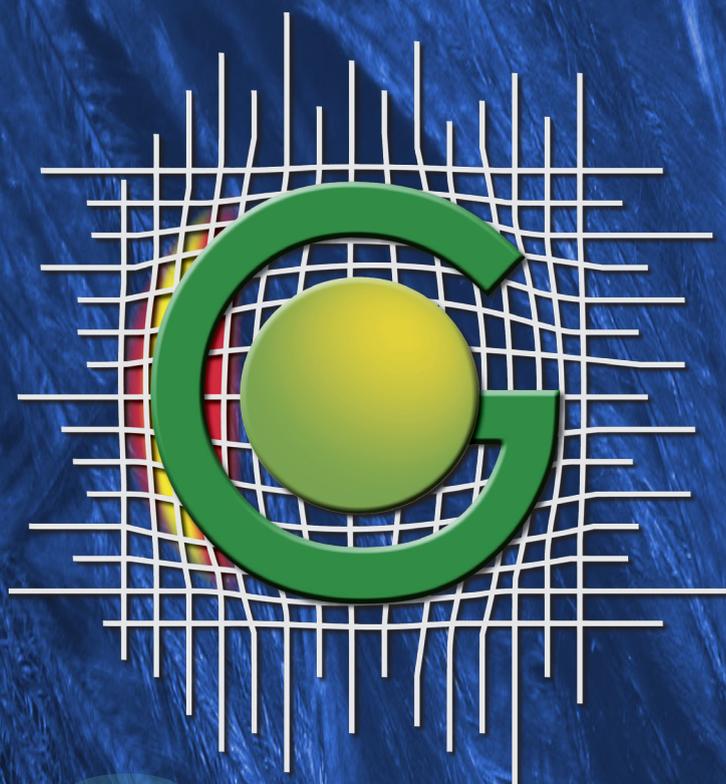


**Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **Enfermedad de Gaucher****

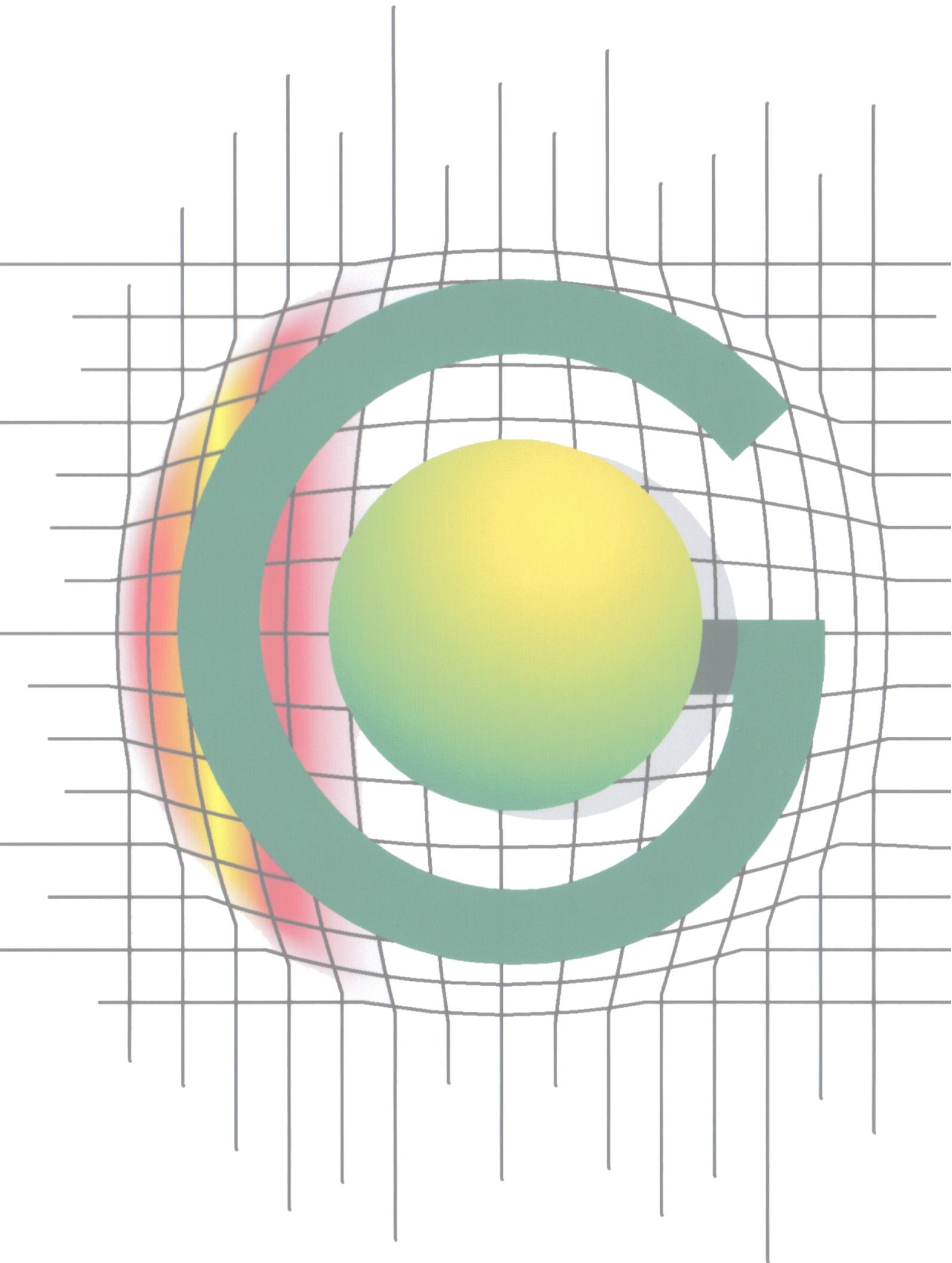
AEEFEG

XV Reunión Nacional

Madrid, 18 a 20 de octubre de 2013



Gaucher





Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

XV REUNIÓN ANUAL

Madrid, 18-19 de octubre de 2013

Chaperonas en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

Dr. Vicente Giner Galván

Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante)



Manejo del dolor en rehabilitación médica con medios convencionales y no convencionales: bases neurofisiológicas y aplicación a los pacientes con Enfermedad de Gaucher

Dr. Yerko Ivánovic Barbeito

Centro Médico de Rehabilitación Monte Alto. Madrid



Buscando soluciones al dolor óseo en la Enfermedad de Gaucher

Dra. Antonio. F. Laclériga Jiménez

Hospital Viarmed Montecanal. Zaragoza



Asamblea General Ordinaria de la AEEFEG



Edición: LM Consulting
Fotos: Cristina Medina
© AEEFEG

Con el patrocinio de:



y la colaboración de:



Saludo del presidente de la AEEFEG

Estimados amigos:

Un año más, sale a la luz nuestra revista, con todo lo acontecido en nuestro pasado encuentro del mes de octubre del 2013, con las ponencias y vivencias del mismo, y, por supuesto con la esperanza de que os sea de utilidad..

Este año ha sido nuestro XV Encuentro Nacional. Son ya 15 años compartiendo vivencias y experiencias. Pero, a pesar del amplio recorrido que llevamos, no faltan inquietudes y preocupaciones, por lo que todos juntos debemos seguir unidos y trabajando día a día, para ir las superando.

Como siempre, dar las gracias por su patrocinio a *Genzyme a Sanofi Company* y *Shire*, y a *Actelion* por su colaboración, así como a los ponentes, por aportarnos sus conocimientos y saber, que nos ayudan a conocer cada día mejor nuestra patología y sus opciones de tratamiento.

Con la esperanza de que la revista sea de vuestro agrado, recibid un saludo.

Fdo.: Serafín Martín



“Hay datos que hacen pensar que el uso de chaperonas farmacológicas puede ser una estrategia terapéutica eficaz a medio plazo para la Enfermedad de Gaucher”

Dr. Vicente Giner Galván. Responsable de la Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy (Alicante).

El uso de chaperonas farmacológicas en el tratamiento de las enfermedades lisosomales y en particular de la Enfermedad de Gaucher, es una estrategia que podría resultar eficaz, aunque a medio plazo. Actualmente, cabe considerar a miglustat, además de la única molécula en el mercado con capacidad de reducir el sustrato, como una chaperona, ya que no sólo mejora la actividad de la imiglucerasa o la velaglucerasa cuando se combina con ellas, sino que también lo hace con el enzima natural (glucocerebrosidasa). Además se está investigando sobre el potencial de otras muchas moléculas de pequeño tamaño y efecto estabilizador de la estructura proteica de la glucocerebrosidasa que podrían ser empleadas para el tratamiento de las enfermedades por depósito lisosomal entre otras muchas.

El término chaperona procede

del inglés *chaperon*, que podríamos traducir al castellano como “carabina”, es decir, la persona que acompaña a una pareja durante sus citas, tal y como sucede en la película *El hombre tranquilo*, interpretada por John Wyane y dirigida por John Ford.

Pero, ¿qué tiene esto que ver con las llamadas chaperonas farmacológicas? “Éste es un tema muy complejo, incluso para los propios médicos”, asevera el doctor Vicente Giner. Para respal-

“Las chaperonas son moléculas que, en el caso de la Enfermedad de Gaucher, ayudan a la acción de la enzima deficiente”

dar esta afirmación comenta una prueba que realizó en su propio hospital, preguntando por correo electrónicos al personal sanitario qué era para ellos una chaperona farmacológica. “La mayoría -explica- reconocía no saber lo que eran. Y entre ellos había neurofisiólogos, pediatras, traumatólogos infantiles, etc. Esto no hace si no revelar el desconocimiento general relativo a las enfermedades minoritarias. Alguno sabía que se trataba de proteínas. Otro había leído algo en la prensa en relación a un nuevo tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Había quien recurrió al diccionario de la Real Academia Española y de la definición (persona que acompaña a una pareja o una joven como carabina) preguntaba si sería aquello que acompaña al fármaco como carabina o que interfería con su funcionamiento. No andaba desencaminado, pues las chaperonas

“Las chaperonas farmacológicas son compuestos químicos capaces de estabilizar la proteína glucocerebrosidasa”

farmacológicas son moléculas que ayudan, en el caso de la Enfermedad de Gaucher, a la acción de la enzima deficitaria. Otros se acercaron más, pero confundían el concepto. También hubo quien indagó en Internet y encontró una definición útil: proteínas o compuestos químicos en general que mejoran la formación de las proteínas. En el cuerpo humano tenemos chaperonas fisiológicas que desempeñan exactamente esta función: mejorar la formación de las proteínas y por tanto su función. Y de este concepto se deriva el de chaperona farmacológica: un fármaco que mejora la formación de las proteínas, ayuda a su plegamiento correcto e impide su rápida degradación. Éste es el concepto: algo que ayuda a que otro algo funcione”.

La mejor respuesta que recibí el doctor Giner a la pregunta que había formulado fue la siguiente: “las chaperonas farmacológicas están cobrando mucho valor en el tratamiento de enfermedades metabólicas como la Enfermedad de Gaucher. El nombre viene citado en la película El hombre tranquilo de John Ford, en la que un hom-

“La glucocerebrosidasa continúa teniendo una mínima actividad en todos los pacientes con Enfermedad de Gaucher”

bre llega a Irlanda, se enamora de una chica y le ponen una carabina para acompañarla con el fin de asegurarse de que él se comporte correctamente. A esta persona la llaman chaperon (término inglés de chaperona). Esto, trasladado a las enfermedades lisosomales, puede explicarse refiriéndose a los enzimas que tienen algún problema dentro de la célula debido a que se pliegan mal. Entonces viene la chaperona y hace que se pliegue bien y así mejora su funcionamiento”.

“Éste es el concepto fundamental”, explica el doctor Giner, “las chaperonas farmacológicas son compuestos químicos capaces de estabilizar a una proteína, en nuestro caso la glucocerebrosidasa. En definitiva no dejarían de

rota en dos. En la Enfermedad de Gaucher lo que ocurre es que la glucocerebrosidasa no se pliega correctamente y, por tanto, no puede encajar la glucosilceramida, que al no ser destruida se acumula. La glucocerebrosidasa deficiente es detectada por la célula y destruida, no llegando al lisosoma, donde debiera actuar. Precisamente, la función de la chaperona farmacológica es ayudar a que el enzima que no sabe plegarse bien lo haga correctamente.

“Es algo similar a lo que ocurre con una cerradura”, explica el doctor Giner. “Un enzima es una proteína que se pega a algo que se llama sustrato y que modifica ese sustrato. En el caso de la Enfermedad de Gaucher el enzima sería la glucocerebrosidasa y el sustrato



Figura 1

ser una carabina, ya que se trata de moléculas que hacen que otra molécula funcione correctamente. Las enfermedades lisosomales en general, y en particular la Enfermedad de Gaucher, forman parte de esas patologías que se van a beneficiar de esta nueva estrategia terapéutica”.

Una cuestión de encaje

Cuando se genera una proteína, para poder funcionar, ésta debe plegarse tridimensionalmente y además tiene que hacerlo de la forma correcta para formar un hueco en el cual se acoplará la sustancia sobre la cual debe actuar, el denominado sustrato, que en la Enfermedad de Gaucher es la glucosilceramida que debe ser

la glucosilceramida. La forma de la primera tiene que coincidir con la molécula que tiene que modificar y eso depende del plegamiento. Hay alteraciones de los genes, que codifican mal la proteína, haciendo que se pliegue mal, de modo que cuando se llega al “control de calidad” y se da la orden de que se destruya, se interrumpe el transporte al lisosoma y se produce la enfermedad por el depósito de la proteína defectuosa, que hace que el lisosoma no pueda disponer de ella”. El concepto de encaje como una llave se ilustra en la figura 1. En ella se observa cómo el sustrato se encaja en un hueco con una forma determinada en el enzima para poder actuar sobre él. En la Enfermedad de Gaucher el

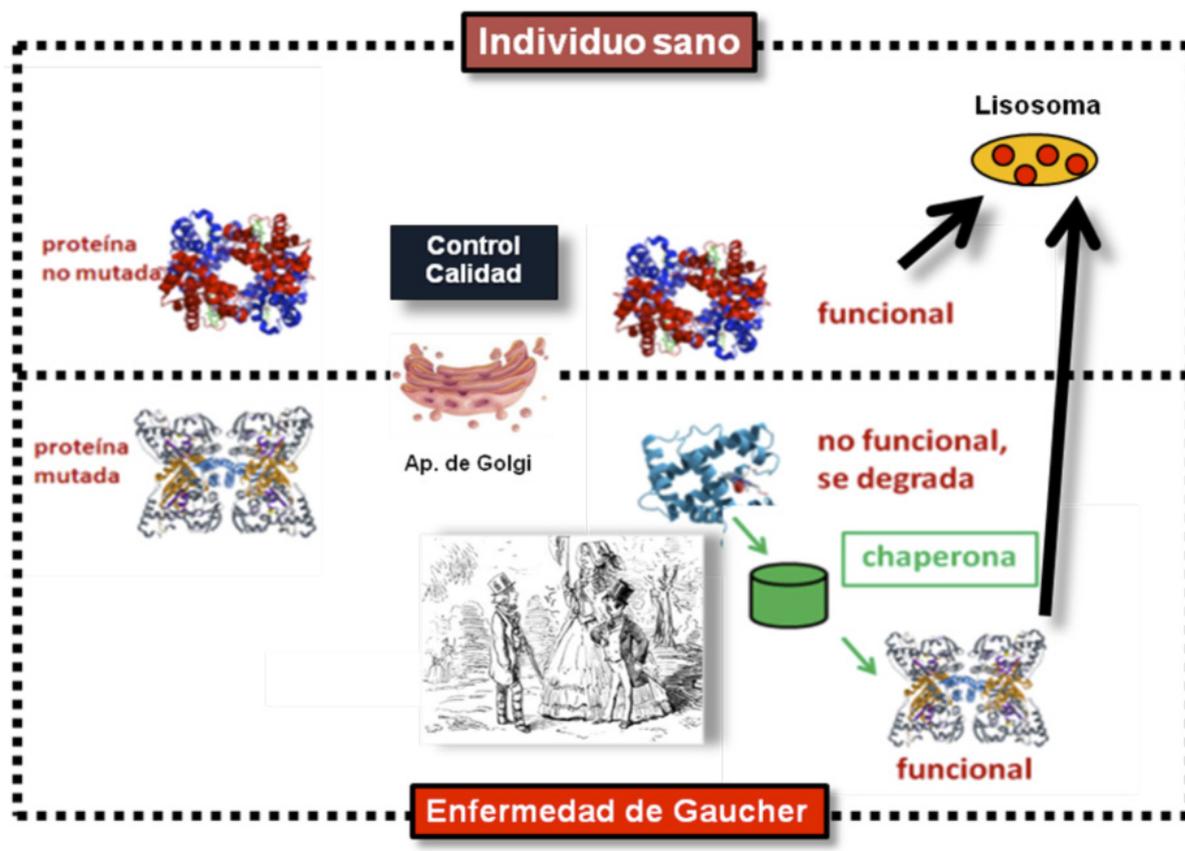


Figura 2

enzima sería la glucocerebrosidasa (el candado), el sustrato la glucosilceramida (la llave que debe encajarse) y la chaperona sería la ayuda que facilitarí­a la unión.

Las chaperonas serían moléculas pequeñas que actúan estabilizando las proteínas inestables. “El que sean moléculas pequeñas”, aclara el doctor Giner, “es muy importante de cara a la posible eficacia de este tipo de estrategia terapéutica. Los enzimas constituyen el tratamiento Gold Standard de la Enfermedad de Gaucher. Pero presentan un problema, ya que son demasiado grandes y no pueden llegar a dos órganos fundamentales en la Enfermedad de Gaucher: los huesos y el sistema nervioso central. Las chaperonas, al ser pequeñas, en principio difundirían mejor sobre los tejidos a los que la enzima no puede llegar. La chaperona hace que el enzima se pliegue mejor y sea más funcional, aunque no totalmente funcional, lo que en principio haría que la enfermedad mejore”. Es lo que

la figura 2 adjunta intenta explicar de forma más visual.

¿Es la Enfermedad de Gaucher subsidiaria a este tipo de estrategias terapéuticas? La respuesta, según el doctor Giner es que sí, ya que en todos los pacientes la

“Hay publicaciones y datos experimentales sobre el efecto chaperona de miglustat en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher”

glucocerebrosidasa continúa teniendo un cierto grado de actividad por pequeño que sea. Si bien no es cierto que se pueda afirmar que un paciente con una mutación concreta vaya a tener un tipo determinado de manifestaciones de la enfermedad, sí lo es el hecho de que las mutaciones que llamamos

nulas (se tiene una mutación que hace que no se produzca nada de enzima) son incompatibles con la vida, y por ello no se ven en pacientes.

“No es que los pacientes no tengan el enzima -explica-, sino que éste tiene reducida su actividad. Por tanto, podemos ayudarla a que si trabaja al 2% pueda hacerlo al menos al 10%. Esta mejoría puede parecer insuficiente, pero no es así; ya que con este 10% de actividad es capaz de corregir el depósito lisosomal. Si con tan poca mejoría podemos intervenir sobre ese depósito, entonces la enfermedad también es subsidiaria de esa mejoría”.

Chaperonas farmacológicas

La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Gaucher son tipo 1 y la ponencia del doctor Giner se centró en ellos, aunque sin olvidar que las chaperonas tienen también aplicaciones potenciales en los tipos 2 y 3, si bien no a corto plazo. Hace apenas 20 años no se disponía de ningún fármaco



co para el tratamiento de las enfermedades lisosomales; pero en la actualidad hay una importante proliferación de tratamientos, especialmente con enzimas (TES).

“Ahora”, comenta el doctor Giner, “se plantea una nueva estrategia terapéutica con el uso de las chaperonas farmacológicas. Pero debe quedar claro que se trata de una estrategia cuanto menos a medio plazo, aunque hay algunos datos que permiten pensar en un posible éxito de la misma. De momento está en fase de investigación y no cabe esperar una eclosión de chaperonas en un futuro inmediato. Es algo que tiene que quedar claro para no crear confusiones ni falsas esperanzas”.

En este contexto, hasta la fecha se ha trabajado mucho con iminoazúcares derivados de la estructura de la ceramida, entre ellos miglustat. Ahora ha cambiado un poco la estrategia y se están identificando otras moléculas susceptibles de convertirse en chaperonas. Algunas de ellas se utilizan en el tratamiento de otras enfermedades. Éste es el caso, por ejemplo, de diltiazem y ambroxol, fármacos

actualmente en el mercado y que se utilizan para el tratamiento de la hipertensión arterial y como expectorante respectivamente, y que en algún estudio experimental han demostrado su efecto chaperona.

La mutación N370S del gen de la glucocerebrosidasa, una de las causantes de la Enfermedad de Gaucher y cuyos portadores con-

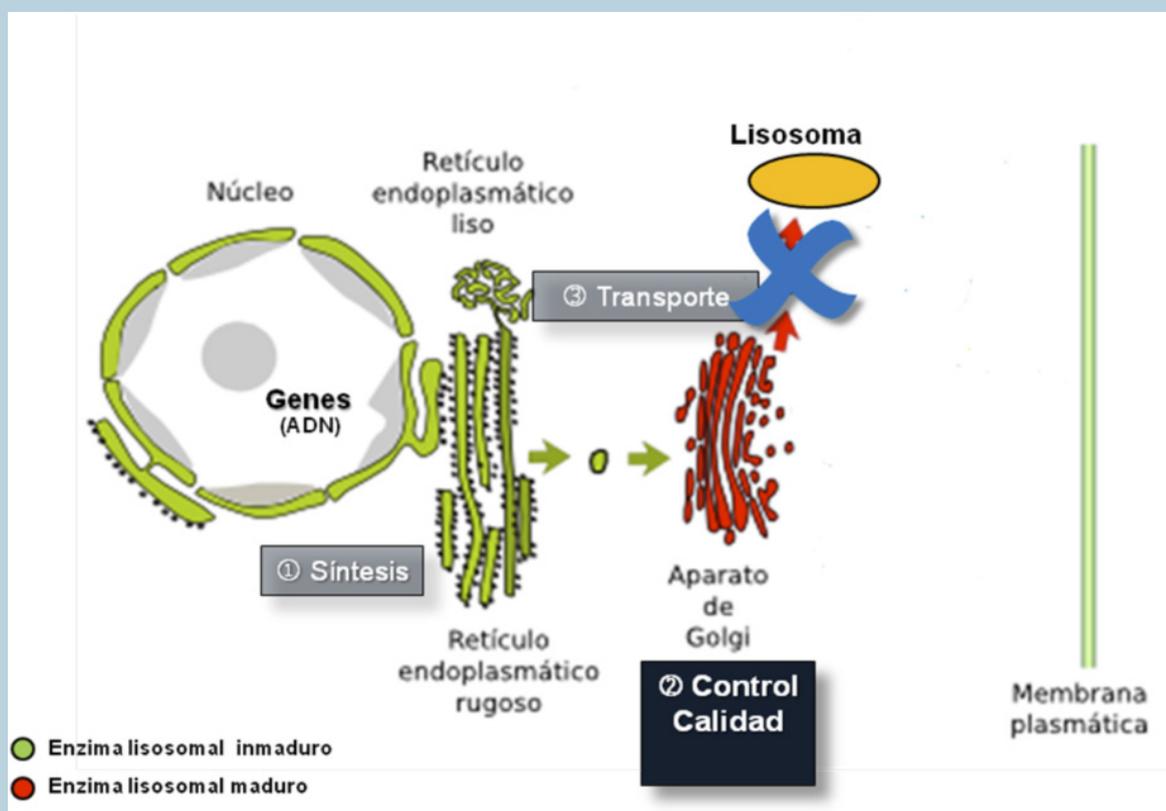
“Se están identificando moléculas ya disponibles que pueden ser susceptibles de ser utilizadas como chaperonas farmacológicas”

servan un actividad mayor, es con la que más experiencia se tiene y probablemente sería el caso más subsanable. Recientemente también se está viendo que para la mutación L444P, que se relaciona con el daño neurológico, habría también ciertas moléculas capaces de ejercer un efecto chaperona

na significativo. Respecto del tratamiento de sustitución enzimática (TES), el uso de chaperonas tiene la gran ventaja de por su pequeño tamaño, poder llegar al sistema nervioso central, donde por su gran tamaño las enzimas artificiales actualmente disponibles no pueden penetrar. Los primeros estudios indicaban que el uso de chaperonas era una estrategia en principio sólo utilizable en pacientes con la mutación N370S, ya que eran los que tenían un 30% de actividad de la enzima. Pero esto era con las primera moléculas; luego se ha visto que hay distintas moléculas con las que se obtienen respuestas diferentes según las distintas mutaciones.

“Actualmente”, explica el doctor Giner, “estamos en una fase de probar muchos fármacos disponibles. Pero hay una molécula que ya se ha comercializado y con la que se podría plantear algún tipo de estrategia utilizándola como chaperona farmacológica. Se trata de miglustat. No hay ningún ensayo clínico que diga categóricamente que esto es así, pero sí publicaciones que hacen pensar en la posibi-

Algunos conceptos biológicos



Para entender por qué las chaperonas pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de las enfermedades lisosomales y concretamente en la Enfermedad de Gaucher, es necesario comprender cuáles son los mecanismos celulares que hacen que la glucocerebrosidasa tenga una actividad reducida, hecho que esta considerado como la causa fundamental de esta enfermedad rara.

Los genes están contenidos en el núcleo de las células, pero deben ser leídos e interpretados para producir proteínas. Esto se realiza en un órgano situado en el interior de las células, denominado retículo endoplasmático. Pero, como cualquier fábrica, las células disponen de un control de calidad de los diferentes materiales que se fabrican en su interior, lo que se realiza en el aparato de Golgi, en el que las proteínas son revisadas y se comprueba que se han constituido correctamente y que funcionan de la manera adecuada. Si no es así, son destruidas y posteriormente se degradan. Las proteínas que pasan este control de calidad son transportadas al lisosoma, donde realizan su acción, se descomponen y se reciclan. Es importante también saber que para funcionar correctamente las proteínas han de tener una estructura tridimensional concreta, lo que se conoce como plegamiento. Si no se pliega de la forma adecuada, entonces la proteína no funciona como se espera de ella. El plegamiento permite crear un hueco donde se encaja la sustancia sobre la cual actúa el enzima y que en la Enfermedad de Gaucher es la glucosilceramida.

En el caso de la Enfermedad de Gaucher, las muta-

ciones genéticas que se heredan (L444P, N370S, etc.) hacen que la proteína glucosilceramida que se fabrica en el retículo endoplasmático no se pliegue correctamente, por lo que, una vez que llega al aparato de Golgi, es reconocida como no apta. Y ello supone que esta proteína nunca llegará al lisosoma, donde la glucocerebrosidasa debería descomponerla en glucosa y ceramida. De este modo, el glucosilceramida se deposita en el interior de la célula, por lo que ésta, además de no funcionar correctamente, va aumentando de tamaño. A estas células se las denomina células de Gaucher.

Otra cuestión a explicar es la razón por la que algunos de los pacientes que presentan la misma mutación genética no tienen síntomas y otros desarrollan la enfermedad. La hipótesis es que tal circunstancia podría depender de la eficacia del control de calidad que se realiza en el aparato de Golgi. Si éste no funciona demasiado bien, permitiría que la enzima llegara al lisosoma, de tal manera que la glucocerebrosidasa mantendría su actividad y no se formarían depósitos del enzima. Pero si es muy fino la proteína no llegará nunca al lisosoma y la actividad de la glucosilceramida será mínima. En la Enfermedad de Gaucher no se trata, por tanto, de que no haya glucocerebrosidasa, lo que se cree que sería incompatible con la vida, sino que siempre tendrá actividad, aunque ésta sea muy reducida a causa del defecto en el plegamiento de la glucosilceramida. Precisamente, el objetivo del tratamiento de la Enfermedad de Gaucher es incrementar la actividad de la enzima y en este contexto las chaperonas podrían desempeñar un papel importante.

lidad de que lo sea. Este fármaco, mediante un mecanismo que no es suficientemente conocido, es capaz de aumentar la actividad de la glucocerebrosidasa en algunas mutaciones, fundamentalmente la N370S. Pero son datos obtenidos en el laboratorio y en cultivos celulares. De ahí a lo que se pueda obtener en humanos puede haber grandes diferencias. Otro aspecto a favor de miglustat, y es lo novedoso y que tiene aplicación en la clínica hoy aunque no figure en su ficha técnica, es que se dispone de datos experimentales y publicaciones de casos clínicos que ilustran el efecto chaperona de miglustat, ya que mejora la actividad de los dos enzimas más utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher: imiglucerasa y velaglucerasa. Sin embargo, actualmente su uso como chaperona no está autorizado y, por tanto, no está disponible para todo el mundo, pero si tiene visos de ser utilizable en algunos pacientes”.

Entre las publicaciones disponibles destaca una del grupo de Zaragoza dirigido por la doctora Pilar Giraldo, que se refiere a un paciente con una forma neuropática de Enfermedad de Gaucher tipo 3, en el que persistían las crisis epilépticas a pesar del tratamiento con imiglucerasa. Al añadir miglustat estas manifestaciones desaparecieron completamente, permitiendo incluso una posterior reducción de dosis de la enzima. Ya hemos dicho que miglustat es mucho más pequeña que las enzimas (miglustat de hecho no es una enzima. Actúa evitando la creación de glucosilceramida, la sustancia que en la enfermedad de Gaucher se acumula en el lisosoma, por eso se le denomina como terapia de reducción del sustrato, en referencia a que disminuye la cantidad de sustrato con el que se tiene que unir la glucocerebrosidasa) y por tanto podría tener una mayor capacidad de traspasar la barrera hematoencefálica y consecuentemente llegar al cerebro. “ La combinación de imiglucera-

“Miglustat mejora la actividad de las enzimas utilizadas en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher”

sa o velaglucerasa con miglustat”, señala el doctor Giner, “puede ser beneficiosa para algunas formas neuropáticas de la Enfermedad de Gaucher. Vuelvo a insistir en que no es un tratamiento autorizado en la ficha técnica del producto, pero



sí a considerar en pacientes en los que hay una falta de respuesta al TES, tanto en lo que respecta a los huesos como al sistema nervioso central”.

La guía de la FEETEG, de hecho, establece el uso de esta tera-

“La combinación de miglustat con imiglucerasa o velaglucerasa no está todavía autorizada para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher”

pia combinada (miglustat+enzima) en los casos en que se obtiene una respuesta subóptima y en aquéllos en los que al aumentar la dosis del enzima no se obtiene respuesta. “En este caso”, advierte el doctor Giner, “se puede reconsiderar el tratamiento o bien optar por la terapia combinada. Yo personalmente elegiría la terapia combinada por razones de mecanismo terapéutico. En mi opinión la estrategia de las chaperonas farmacológicas es interesante en la Enfermedad de Gaucher, ya que existe una elevada presencia de mutaciones con actividad residual de la glucocerebrosidasa y por tanto la chaperona puede mejorarla”. La ventaja es que miglustat se administra por vía oral, lo cual proporciona una mejor calidad de vida, y tienen una mayor penetrabilidad en tejidos. Son moléculas mucho más pequeñas y por tanto podrían alcanzar órganos que los enzimas que actualmente se utilizan lo hacen de un modo muy subóptimo.

“Hay que insistir, concluye el doctor Giner, “en que se trata de estudios preclínicos y casos clínicos aislados, aunque los resultados obtenidos hacen que la estrategia terapéutica de las chaperonas farmacológicas pueda ser considerada como prometedora. Creo que actualmente las chaperonas tienen su lugar en el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher, pero con reservas, ya que no se tienen ensayos clínicos concluyentes que permitan afirmarlo con seguridad. En este sentido, merece especial consideración el tratamiento combinado con miglustat, ya que esta molécula no sólo mejora la actividad de la glucocerebrosidasa natural, sino también de los que se utilizan para el TES (imiglucerasa y velaglucerasa). Además, hay una intensa actividad de investigación que ha permitido identificar otras moléculas que tienen un efecto chaperona, aunque se utilicen habitualmente en el tratamiento de otras enfermedades, como es el caso del ambroxol”.



“La acupuntura puede tener un importante papel complementario en el tratamiento del dolor”

Dr. Yerko Ivánovic Barbeito. Centro Médico de Rehabilitación Monte Alto (Madrid).

Cada vez hay más estudios y evidencias que explican algunos de los mecanismos por los que actúa la acupuntura y apoyan su eficacia en el manejo del dolor. Esta técnica puede ser muy útil en el tratamiento del dolor óseo y algunas polineuropatías presentes en los pacientes con Enfermedad de Gaucher, complementando las terapias convencionales. El doctor Yerko Ivánovic tiene una amplia experiencia como especialista en Medicina Física y Rehabilitación en el uso de la acupuntura para el tratamiento del dolor. A lo largo del tiempo ha podido comprobar cómo esta técnica, no exenta de polémica, proporciona claros beneficios a sus pacientes en cuanto al manejo del dolor crónico se refiere. Su interés por la patología neuromuscular, centrado en el dolor (dolor neuropático) y su experiencia con la acupuntura como médico rehabilitador le han llevado a ampliar su formación profesional, por lo que en la actualidad está realizando el MIR en servicio

de Neurología del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

“Una de las cuestiones a resaltar en relación con la acupuntura”, explica este especialista, “es que plantea bastantes problemas. En primer lugar, en España no es una técnica que tenga una estandarización o sobre la que los médicos tengan una formación específica. En mi caso, por ejemplo, realicé un Máster de dos años en la Universidad Complutense de Madrid que te capacita para ser médico acupuntor. Sin embargo, considero que es del todo insuficien-

La consecuencia de la acumulación de los factores de riesgo cardiovascular es la aterosclerosis

te. Otro problema es que esta técnica la puede practicar todo tipo de personas. De hecho, lo raro es encontrar un médico que practique la acupuntura. Incluso, lo normal es que todo el estamento médico la tenga denostada y la califique de pseudociencia. Yo también empecé siendo escéptico con la acupuntura y los resultados que ésta podía ofrecer en el manejo del dolor. Pero pronto me sorprendió y me llevó a seguir profundizando y a centrarme en el estudio de sus bases neurofisiológicas, más allá del lenguaje que se utiliza habitualmente del *ying* y el *yang*, que si el frío y el calor, y todas esas cuestiones. Es un lenguaje místico-poético que está muy bien, pero que, después de 4.000 años de evolución, debe ser llevado a un contexto más científico para explicar los mecanismos neurofisiológicos por los que una agujita impregnada en una sustancia tiene un efecto en el sistema nervioso central y es capaz de modular el dolor crónico o un

Los opioides endógenos

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. La sensación dolorosa es percibida por los nociceptores periféricos, luego es transmitida a la médula espinal donde puede ser enviada al tálamo por medio del haz espinotalámico anterolateral para su análisis y efecto. Los opioides endógenos regulan la transmisión del dolor y por tanto determinan muchas de las respuestas a éste estímulo.

El sistema opioide endógeno consta de tres familias diferentes de péptidos opioides endógenos: endorfinas, encefalinas y dinorfinas; y tres tipos de receptores: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ).

Las encefalinas son endorfinas que intervienen en la regulación del dolor y en la nocicepción corporal (proceso neuronal mediante el que se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos para los tejidos). Estos neurotransmisores se han podido aislar

en el cerebro, la hipófisis y el tracto gastrointestinal. Se unen a los receptores δ (delta), que se localizan principalmente en el cerebro y los ganglios espinales del sistema nervioso periférico y tienen implicaciones en la analgesia y los efectos psicoactivos de los opioides, produciendo analgesia central y espinal.

Las betaendorfinas (β -endorfinas), también endorfinas, se producen en el sistema nervioso central. Actúan como moderadores de dolor, reduciendo la transmisión y eficacia de estímulos sensoriales. Se unen con mayor frecuencia a los receptores μ (mu), ubicados a lo largo del sistema nervioso central y periférico (cerebro y médula espinal), ocasionando una analgesia supraespinal periférica que resulta en una disminución de la motilidad intestinal, depresión respiratoria, dilatación de vasos sanguíneos, euforia o sedación.

La dinorfina es un péptido cuya mayor concentración se sitúa en el lóbulo posterior de la hipófisis. Se unen preferentemente a los receptores κ (kappa), que se ubican en el cerebro y actúan modulando la percepción del dolor, la consciencia, el control motor y el humor.

dolor muy agudo. De hecho, he tenido la fortuna de poder presentar cosas que la gente llega a poner en duda pero que son reales. Por ejemplo, una cirugía torácica, que normalmente en Occidente se hace sometiendo al paciente a una sedación profunda, en los grandes hospitales de China se realiza con una técnica conocida como acupuntura equilibrada con anestesia, de modo que el paciente permanece despierto durante toda la intervención y la recuperación es bastante mejor”.

En relación al manejo del dolor en la práctica clínica, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado la denominación escalera analgésica, que determina el tratamiento más adecuado para cada tipo de dolor en función de sus características, intensidad y respuesta al tratamiento. “Quizás, tanto como médico rehabilitador como neurólogo, la mayor limitación que me he encontrado en este contexto”,

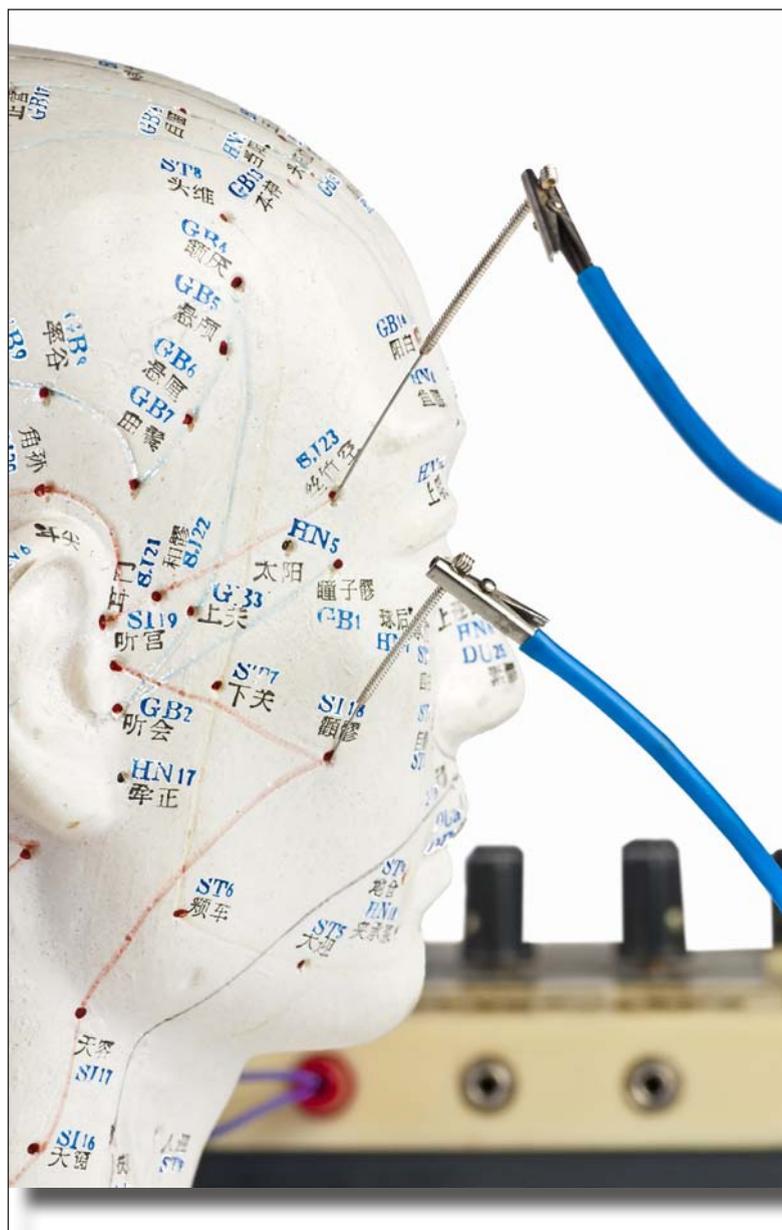
comenta el doctor Ivánovic, “es que cuando uno se encuentra con un dolor crónico, muy mantenido, la analgesia resulta inefectiva y luego, cuando se llega a un nuevo escalón de esa escalera analgésica, por ejemplo de derivados morfínicos, nos encontramos, además de poca efectividad con una gran cantidad de efectos secundarios. Lo mismo ocurre con el dolor neuropático, más difícil de manejar y para el que se puede requerir el uso de fármacos antiepilépticos, con una respuesta que suele ser bastante pobre. En muchos pacientes el alivio que se consigue no llega a ser suficiente, pues el dolor tiene muchos componentes, unos objetivos y otros subjetivos”.

Aun cuando hay aspectos de la acupuntura que son todavía difícilmente explicables a partir del actual método científico, lo cierto es que cada vez aparecen más evidencias a favor de la acupuntura. Esta técnica empezó a

extenderse durante los años 70 más allá de las fronteras de China, donde había sido prohibida por la Revolución Cultural, a raíz de la explosión de las neurociencias. Fue en ese momento cuando se comenzaron a realizar estudios más serios y poco después, en 1997, el Instituto de Salud de los Estados Unidos (INH) llevó a cabo una conferencia de consenso referente a la validez de la acupuntura, en la que se animó a los científicos a profundizar aún más para demostrar su idoneidad como técnica complementaria a las ya disponibles en el tratamiento del dolor.

Electropuntura

A partir de este momento, el doctor Ivánovic centró su intervención en dos aspectos concretos de su experiencia en el tratamiento del dolor en pacientes con Enfermedad de Gaucher del tipo 1: el dolor causado por patología ósea (infartos óseos, fracturas y



su rehabilitación posterior, crisis isquémicas, fracturas vertebrales, osteopenia con osteoporosis y consecuencia de fracturas) y las polineuropatías periféricas.

La electroacupuntura consiste en formar un circuito eléctrico entre dos agujas, de modo que una hace de polo positivo y la otra de polo negativo. El estímulo se provoca al hacer circular por este circuito una corriente eléctrica. Algo muy similar a lo que se hace en rehabilitación cuando se utiliza el TENS (de las siglas en inglés de estimulación eléctrica transcutánea del sistema nervioso) como medio analgésico. La diferencia entre ambos es que la frecuencia

eléctrica que se aplica en la electroacupuntura es mucho menor: entre 2 y 100 hercios, frente a los 250 hercios del TENS. Hablar de 2 hercios, o dos ciclos por segundo, equivaldría a girar cada aguja dos veces por segundo. En este

La electroacupuntura aumenta la secreción de betaendorfinas y encelinas, que son opioides endógenos

caso podría hacerse incluso manualmente, pero no si se trata de 100 hercios.

“La parte sobre la que hay más evidencias y estudios publicados”, explica el doctor Ivánovic, “es la referida al efecto de la electroacupuntura sobre los opioides endógenos, que son aquéllos que genera el propio organismo humano en una gran variedad de situaciones, como el estrés, el ejercicio, etc. En los estudios iniciales realizados en animales se ha podido comprobar que, a frecuencias bajas de 2 hercios, aumenta el líquido cefalorraquídeo y en diferentes áreas también se incrementa de forma estadísticamente significativa la secreción de opioides endógenos, concretamente betaendorfina y encelinas. La primera tiene afinidad con todos los receptores, pero en concreto lo interesante en relación con el dolor o la actividad antioxidante del sistema nervioso, es su afinidad con el receptor delta. Posteriormente, se ha comprobado que si la estimulación por electroacupuntura se hace a una frecuencia de 100 hercios, se genera una secreción de dinorfina”.

También es importante mencionar la buena experiencia obtenida con respecto a la neuroprotección, relacionada con patologías cada vez más frecuentes, como el ictus. En un estudio en el que se inducía una isquemia cerebral (ictus) causando la falta de riego sanguíneo a una zona del cerebro en modelos experimentales -primero ratas y luego se amplió a monos- y posteriormente se repetía el proceso, pero aplicando electroacupuntura en dos puntos concretos a una frecuencia de entre 2 y 20 hercios el estudio anatómopatológico produce resultados diferentes. En este último caso se aprecia que el área alrededor de las neuronas que se ve afectada por la inflamación es más reducida que cuando se provoca el ictus sin electroacupuntura. Esto evidencia que la electroacupuntura tiene un efecto de neuropro-

tección, que la mayor parte de los estudios realizados relacionan con la acción de la betaendorfina.

¿Qué es lo que sucede? “Cuando se inserta una aguja de acupuntura”, explica el doctor Ivánovic, “lo más aceptado es que su efecto inicial llegaría a través de unas fibras sensitivas (a-delta y d), que recogerían un impulso y éste llegaría por vías ascendentes al sistema nervioso. Lo más llamativo de todo es que la estimulación directa en algunos puntos de acupuntura, muy comunes y muy estudiados, además de provocar un estímulo local (las agujas son extremadamente finas y el paciente muchas veces ni siquiera per-

cibe el pinchazo), los estudios de imagen funcional muestran que se producen también estímulos directos en zonas muy concretas del sistema nervioso. Esto supone que la aplicación de electroacupuntura en algunos puntos generales analgésicos (estómago 36, situado en la zona anterior de la tibia muy cerca de la rodilla; intestino grueso 4, localizado cerca del segundo metacarpiano) intensifica notablemente los efectos de la estimulación. En relación a la modulación del dolor, hay una vía de núcleos nerviosos que implica varias partes del sistema nervioso. A través de la acupuntura, se puede apreciar cómo aumenta la activi-

dad en determinados núcleos. Por ejemplo, la estimulación con una frecuencia de entre 2 y 15 hercios va a aumentar llamativamente la secreción betaendorfinas y encefalinas. Simultáneamente, también se le ha atribuido a la acupuntura un papel antiinflamatorio, ya que al insertar la aguja se produce un aumento de cortisol (hormona antiinflamatoria relacionada con el estrés)”.

“Otra estructura interesante -añade- es el núcleo parabraquial y merece una especial atención, pues tiene muchas interacciones con diferentes partes del sistema nervioso (control del movimiento, tálamo, hipotálamo, etc.). Si se estimula con una frecuencia de 100 hercios con agujas colocadas en los puntos antes mencionados, se produce una estimulación selectiva en esta parte del sistema nervioso. Y lo llamativo en este caso es que también se estimula de forma selectiva el núcleo parabraquial, causando un aumento de la secreción de dinorfina en esa parte del sistema nervioso”.

Teniendo en cuenta todo ello, cabe concluir que al colocar una aguja se está actuando directamente sobre el sistema nervioso y las vías moduladoras del dolor. Así se justificaría el efecto de la electroacupuntura sobre el dolor crónico actuando en puntos muy sencillos. Otra cuestión es cómo es posible que en puntos periféricos puedan tener un efecto directamente cortical, pero de momento no se ha encontrado una explicación para ello.

“En relación a la acupuntura



“Al colocar una aguja se actúa directamente sobre el sistema nervioso y las vías moduladoras del dolor”

en el tratamiento del dolor”, afirma el doctor Ivánovic, “cabe concluir que el efecto inmediato sobre el alivio del dolor mecánico en una zona del cuerpo se podría relacionar con mecanismos propios de la médula, con inhibiciones que no tendrían que ver con partes del sistema nervioso central superiores; mientras que el efecto a largo plazo tiene que ver con el sistema de secreción de opioides endógenos, de modo que se influiría sobre determinados circuitos modulando la aparición del dolor. También se actuaría sobre el sistema serotoninérgico, que se relaciona, entre otras cosas, con el buen ánimo y las ganas de vivir. De hecho, en el tratamiento del dolor crónico se pueden utilizar fármacos que actúan sobre la serotonina. Por tanto, la acupuntura puede tener efectos ya no solo a nivel periférico, sino también más superior, más relacionados con la actividad tálamocortical”.

Adaptación de conceptos

Con respeto a cómo se clasifica un dolor en la medicina tradicional china, resulta un poco difícil poder establecer una correlación con el sistema occidental. En función de los parámetros que describe el paciente se puede obtener una información muy rica que permite determinar diferentes opciones de cómo manejar el dolor. En la medicina china se habla de dolor por exceso, de dolor por deficiencia, o características como humedad, sequedad, etc. Son conceptos que seguramente resulten un poco extraños, pero que orientan sobre qué puntos de acupuntura habría que utilizar.

“Al igual que en la medicina occidental hay diferentes medicamentos con los que se puede tratar el dolor”, explica el doctor Ivánovic, “en la acupuntura hay diferentes puntos muy estudiados para el tratamiento de dolores. Por ejemplo, todos los relacionados con la zona de la rodilla se pueden tratar con el punto bazo 9 y vesícula biliar 34. La cuestión es que

para tratar adecuadamente un dolor lo primero que hay que hacer es movilizar una humedad para luego dispersarla. No es un lenguaje muy científico, pero si que es cierto que se puede aliviar un

“La acupuntura puede tener efectos no sólo a nivel periférico, sino más relacionados con la actividad tálamocortical”

dolor de cualquier tipo en la rodilla y hay que adaptarse a este lenguaje para saber qué puntos habría que utilizar. El punto vesícula biliar 30 se ha estudiado mucho y esta relacionado con los dolores de cadera (artrosis, fracturas, etc.) y es muy interesante porque tiene un efecto muy intenso sobre la parte dorsal de la médula, aumentando y modulando los receptores de una sustancia llamada NMDA y neurotransmisores que actúan sobre el dolor, como el glutamato o la acetilcolina”.

Hay que adecuar la nomenclatura tradicional de la acupuntura a los términos utilizados en Occidente para describir el dolor

La nomenclatura occidental de los puntos de acupuntura recomendada por la OMS está basada en el órgano asociado al meridiano y un número. De esta manera, para cada área corporal hay unos puntos muy concretos en los que se puede inducir un tratamiento analgésico. Una de las cuestiones

que conviene destacar es que hay un par de neurotransmisores, el aspartato y el glutamato, que son especialmente interesantes y han sido estudiados en relación al dolor crónico, sea de tipo mecánico, neuropático u otros. El tratamiento con acupuntura consigue una modulación reduciendo estos neurotransmisores en la parte posterior de la médula en relación a la persistencia del estímulo doloroso de forma anómala”.

Al estimular dos puntos de acupuntura de extremidades inferiores, estómago 36 y bazo 6, con una frecuencia muy baja (analgésica) también se puede conseguir una reducción significativa del dolor y de los receptores NMDA relacionados con el dolor crónico, ya que aumentan el dolor y favorecen la perpetuación del mismo.

El mecanismo por el que la acupuntura va a llegar al sistema nervioso central, podría focalizarse simplemente en colocar una aguja que va actuar sobre las fibras A, delta y C, que son las implicadas básicamente en el dolor. Las C están siendo cada vez más relacionadas con el dolor crónico, y a través de ellas el estímulo llega a la parte dorsal de la médula y asciende. Se está estudiando cómo pueden aparecer efectos en zonas inhibitorias del dolor y se pueda obtener una modulación del dolor crónico.

“La cuestión”, concluye el doctor Ivánovic, “es que habría que considerar la acupuntura, no como un tratamiento único del dolor, sino como una terapia complementaria. Con ella tenemos un recurso más que actúa a niveles diferentes a los fármacos y consigue potenciar el efecto analgésico. La percepción dolorosa está en la zona donde se produce el dolor, pero también hay modulación del dolor en la zona periférica, en el tronco del encéfalo y en otros lugares del sistema nervioso central. Y no hay que olvidar que el dolor es una experiencia subjetiva influida por las emociones”.



“El tratamiento de las manifestaciones óseas debe tener como objetivo obtener una mejor calidad de vida y prevenir posibles lesiones”

Dr. Antonio F. Laclériga Jiménez. Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Via-med Montecanal. Zaragoza

“Siempre me ha llamado la atención”, comenta el doctor Antonio Laclériga, “que cuando tengo en mi consulta pacientes con la Enfermedad de Gaucher me hacen preguntas que nada tienen que ver con su enfermedad, sino que tienen que ver con mi actividad diaria, es decir resolver problemas del aparato locomotor desde la perspectiva del traumatólogo. Cuando un paciente con esta enfermedad tiene un problema osteoarticular éste es estrictamente osteoarticular y la enfermedad de base no es tan importante desde el punto de vista de la Traumatología. Pero lo que muchas veces sorprende es que el que más temor siente al enfrentarse a esta enfermedad es el traumatólogo y no el paciente, pues no sabe si el tratamiento que va a prescribir puede causar algún problema añadido, aunque normalmente no es así”.

La ponencia de este especia-

lista se centró en las afectaciones óseas de la Enfermedad de Gaucher tipo 1, por ser, como señaló, la que con mayor frecuencia produce dolor óseo. En su exposición se refirió especialmente a cuatro de las manifestaciones óseas: osteopenia, necrosis avascular, infarto óseo y crisis óseas.

“Cuando se habla de osteopenia en la Enfermedad de Gaucher” explica el doctor Laclériga, “es que

“Es muy importante que los pacientes con Enfermedades Raras acudan a los servicios de Genética de los Hospitales”

hay algo que va a ocupar el espacio del calcio. Cuando hay un hueso, un espacio óseo o una vértebra que tiene una estructura y un contenido de calcio y algo quiere ocupar ese espacio, lo que va a hacer es competir con el calcio y lo elimina, con lo que el hueso se debilita y, como consecuencia, primero duele y luego se rompe. Por tanto, lo que hay que hacer es intentar que esta batalla por la ocupación de espacio la gane el calcio”.

Si el hueso pierde calcio primero se vuelve blando y luego se hunde, lo que se conoce como infarto óseo. Si el hundimiento se produce de forma inadecuada, entonces la vértebra puede invadir el canal o el agujero de conjunción por el que sale la raíz. Cuando invade un espacio neurológico produce la compresión más o menos grave de la estructura que puede llegar a causar una lesión neurológica completa, como una

paraplejía. Si esto se produce en la zona lumbar, ocasionará dolores de tipo ciático y si es más arriba problemas de las extremidades inferiores completas. A veces la compresión es hacia los lados (de los nervios dorsales) y se producen dorsalgias. “En cualquier caso”, advierte, “el problema no es la enfermedad, sino cómo se ha roto el hueso. No es un problema complejo para el que el traumatólogo deba tener conocimientos específicos sobre la Enfermedad de Gaucher, pero lo que sí es importante es que trabaje en equipo con el médico que esté tratando la enfermedad del paciente. Por eso los pacientes con Enfermedad de Gaucher deben advertir a los traumatólogos que hay un equipo médico que los está tratando para que se ponga en contacto con ellos”.

La necrosis avascular es una enfermedad sencilla de explicar pero bastante compleja de manejar. Se produce por falta de riego. Lo que

“El infarto óseo se produce porque los capilares interiores del hueso se obstruyen y, al no llegarle sangre, se hunde”

ocurre es que en determinadas zonas del cuerpo, que son las epífisis, es decir las zonas más próximas a las articulaciones, la vascularización siempre es precaria y llega a la zona articular a través de pequeños capilares que van entre el hueso. Y cuando se trata de enfermedades de origen metabólico determinados vasos dejan de mandar sangre y entonces el tejido óseo se necrosa y muere.

“Cuando una necrosis avascular evoluciona”, explica el doctor Laclériga, “el problema es que se produce una artrosis: el hueso pierde la morfología que debería tener y entonces roza. Por la Ley de Wolf, cuando un hueso roza, aunque resulte absurdo, el organismo tiene que producir os-

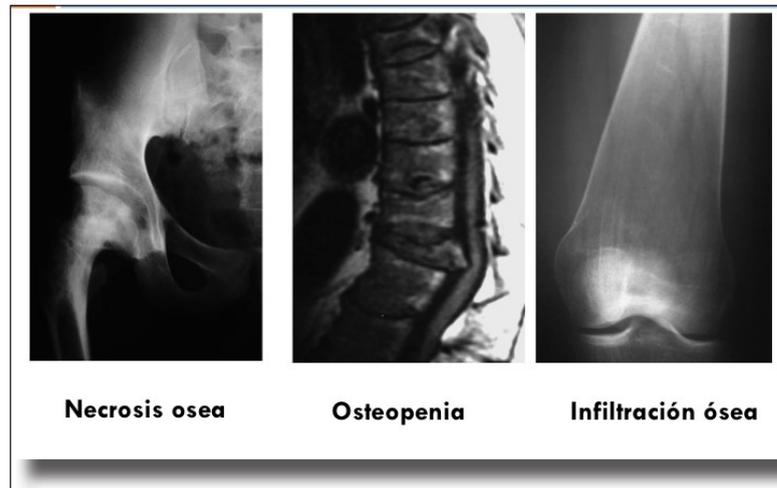
teocitos para aumentar la superficie de contacto. En las fases iniciales, cuando hay dolor, la radiografía va a ser normal, pero no así la resonancia. Por eso un paciente con Enfermedad de Gaucher debe hacerse una resonancia nada más aparecer el dolor. Y ahí es donde podemos actuar, pues cuando la artrosis se encuentra en fases avanzadas ya no hay nada que se pueda hacer”.

El infarto óseo, independientemente de dónde ocurra, se produce porque los capilares interiores del hueso se obstruyen, ya sea porque la propia enfermedad los empuja y los cierra, o bien porque las propias células forman un pequeño trombo y cortan el flujo de ese capilar. Y al no llegarle sangre el hueso se hunde. “Normalmente”, señala este especialista, “en una radiografía lo blanco es hueso y lo negro es fundamentalmente aire. Cuando tenemos una infiltración de grasa, ésta también

no es un campo en el que éste aportar mucho.

Diagnóstico y tratamiento

“Ante todo”, explica el doctor Laclériga, “es necesario diagnosticar correctamente la enfermedad, mediante la realización de pruebas de confirmación del diagnóstico. Primero hay que ver cómo está la médula ósea, mediante una resonancia magnética o una gammagrafía; luego cómo está el mineral (calcio), lo que se hace con la densitometría o una radiografía. Para ver si hay osteonecrosis servirán la resonancia magnética, la gammagrafía y la radiografía; y para las fracturas patológicas normalmente será suficiente una radiografía, aunque a veces la medicina nuclear puede proporcionar algunos datos adicionales. En muchas ocasiones se pedirán las tres pruebas diagnósticas, ya que cada una de ellas aporta datos que



se ve oscura (como el músculo). Por eso, si la médula se ve oscura en la radiografía, esto quiere decir que no hay estructura ósea. La resonancia magnética, sin embargo, permite apreciar cómo el hueso se comporta con patrones muy heterogéneos, o dicho de otro modo, pasan cosas diferentes en distintos sitios, ya sea a causa de la propia enfermedad o por que se está afectando la microvascularización, existen fenómenos de necrosis o se ha producido el debilitamiento de una zona”.

Las crisis óseas suscitan menos interés en el traumatólogo, ya que

mejoran el diagnóstico. El problema es que los sistemas públicos de salud son muy lentos y transcurre demasiado tiempo desde el momento en que se solicitan este tipo de pruebas y llegan a realizarse. Además, los estamentos administrativos en ocasiones consideran que si se solicita una de ellas las otras carecen de utilidad y no hacen más que aumentar el gasto. Por eso es importante ver lo que se puede hacer y luego hacer lo que se pueda”.

En cuanto al tratamiento se refiere las guías terapéuticas señalan los siguientes objetivos:



“El mejor fármaco o tratamiento para el dolor no es el más potente, sino el más adecuado a cada caso”

las terapias de rehabilitación para el tratamiento del dolor, que deben ser realizadas por expertos. Luego están los antiinflamatorios, de los que hay muchas variedades. Si el dolor es crónico lo más recomendable es utilizar aquéllos que no dañan la mucosa gástrica, como es el caso de (celecoxib)”.

El concepto de escalera del dolor, lleva implícito el hecho de que si todo lo anterior no funciona y el dolor se mantiene habrá que pasar al siguiente escalón, el nivel 2, en el que se ubican terapias que abarcan desde la aplicación de calor local a los opiáceos sistémicos, la neurolysis y el bloqueo del nervio. En el nivel 3 se sitúan la estimulación medula eléctrica tras la colocación de un electrodo dentro de la médula, cortar el nervio, la cirugía y los implantes de bombas de fármacos y los opiáceos sistémicos transdérmicos (parches de fentanilo), que disponen de diferentes y crecientes dosificaciones.

Osteopenia

Continuando con las referencias a estamentos médicos reconocidos internacionalmente, la información relativa al tratamiento de la osteopenia se puede consultar en la página web de la American College of Rheumatology (http://www.rheumatology.org/practice/clinical/patients/diseases_and_conditions/osteoporosis-esp.asp). “Hay muchos medicamentos que se deben conocer para poder utilizarlos si es necesario. Los primeros a considerar son los bifosfonatos. A mí personalmente no me gustan porque solo frenan la reabsorción de hueso

- Reducir o eliminar el dolor óseo durante los 12 ó 24 meses que suele durar el tratamiento.
- Prevenir las crisis óseas.
- Prevenir la osteonecrosis y eventuales aplastamientos subcondrales.
- Mejorar la densidad ósea.

“En síntesis”, comenta este traumatólogo, “se trata de obtener una mejor calidad de vida y, al mismo tiempo, prevenir posibles lesiones. En cuanto a la afectación ósea, cuando hay necrosis hay una parte del tratamiento que va a ser la terapia y ésta será impuesta por el médico del paciente, no por el traumatólogo, que de esto no va a saber. Por el contrario, cuando se trata de decidir si se coloca una prótesis o se aplican otras terapias dirigidas a la afectación ósea, es el médico que trata habitualmente al paciente el que no tiene los conocimientos suficientes y debe intervenir el traumatólogo. Por ello es muy importante el trabajo multidisciplinar”.

Dolor

Para el tratamiento del dolor el doctor Laclériga aporta las páginas web de fuentes médicas oficiales, como la Sociedad Española de Medicina del Dolor (www.sedolor.es) y la Arthritis Foundation (www.arthritis.org/espanol/) como referencia para la consulta de las diferentes opciones de tratamiento del dolor a partir de los que se conoce como “escalera terapéutica”, según la cual cada tipo e intensidad de dolor tiene su tratamiento específico.

“Hay que tener en cuenta”, advierte el doctor Laclériga, “que el medicamento o tratamiento mejor no es el más potente sino el más adecuado a cada caso. En el nivel 1, la terapia se inicia con la modificación cognitiva y del comportamiento. Hay pacientes con una sensibilidad al dolor muy aumentada en relación a los demás. En ellos hay que modificar aquellas conductas que causan el dolor. El siguiente paso es el uso de TENS y

y tienen efectos secundarios como la necrosis de mandíbula, por lo que puede haber mejores opciones con otros medicamentos. La calcitonina apenas se utiliza, salvo en indicaciones muy precisas. Los estrógenos deben tomarlos aquellas personas que tienen osteoporosis postmenopáusica. El tratamiento hormonal (teriparatida) probablemente sea en la actualidad el mejor tratamiento para la osteoporosis, pero es muy caro, exige una inyección diaria y sólo se puede utilizar durante dos años. Pero produce incrementos de masa ósea del 30% y se utiliza cada vez en más indicaciones. El renalato de estroncio también es regenerador de hueso, pero a partir del estroncio, lo que supone que el hueso no tiene la misma calidad que el normal. Tampoco este medicamento tiene la misma capacidad de regeneración que la paratohormona. Se toma diariamente con sobres y durante mucho tiempo. A mí, aunque me gustó mucho cuando llegó al mercado, pero ahora no me acaba de gustar. Finalmente, en la actualidad disponemos de denosumab, un anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la osteoporosis que se inyecta una vez cada seis meses, por lo que es muy cómodo”.

Necrosis ósea

Hay distintos factores que pueden causar una osteonecrosis o necrosis ósea: tabaco, alcohol, tratamientos prolongados con esteroides, anemia depreanocítica, enfermedad por descompresión, Enfermedad de Gaucher, radioterapia y dislocación o fracturas alrededor de una articulación.

“Lo primero”, señala en este punto el doctor Laclériga, “es dejar de fumar y reducir al máximo el consumo de alcohol, ya que lo más importante y lo mejor es evitar que se produzca. Aún así, la osteonecrosis tiene diferentes fases de desarrollo. En la fase inicial el tratamiento suele ser el reposo, lo que supone mantener una actividad al límite del dolor, es decir, realizar únicamente aquellas actividades que se pueden llevar a cabo sin que aparezca el dolor.

Cuando evoluciona, a veces puede ser útil descomprimir: pinchar el hueso para quitar presión mediante el sangrado. Esta técnica se denomina *Forage*, pero se realiza cada vez con menor frecuencia, pues si

“Pasarán muchos años antes de que se llegue a utilizar el tratamiento con células madre”



“El tratamiento de la necrosis ósea dependerá de la fase de evolución en la que se encuentre”

se va a descomprimir se aprovecha para aportar injerto de tejido u otros biomateriales a la zona del casquete del hueso que se está hundiendo. Cuando se hace esto normalmente se suele complementar con facto-

res de crecimiento. El tratamiento con células madre todavía se está desarrollando y pasarán muchos años antes de que se llegue a utilizar. Por otra parte, la artroscopia (por ejemplo de de cadera, de rodilla o de hombro) puede resolver necrosis avasculares menores, en las que hay un casquete que produce dolor. Pero cuando nada de lo anterior resulta eficaz, ya solo queda el recurso de implantar una prótesis”.

Terapias biológicas

“En relación a las terapias biológicas”, explica el doctor Laclériga, “en la actualidad se dispone de diferentes opciones: plasma rico en plaquetas, sueros condicionados autólogos, células madre, cultivos autólogos e ingeniería tisular, que es una mezcla de todo lo anterior. Todo esto ya se puede hacer. El problema que tiene es que es tremendamente caro, por lo que deben utilizarse con mucho criterio”.

El plasma rico en plaquetas es una técnica muy sencilla: se obtiene sangre del propio paciente, se centrifuga hasta estratificarla y separar los glóbulos rojos, los glóbulos blancos y el suero. Las plaquetas están en la capa de abajo y se extraen con una jeringuilla tras eliminar las dos capas anteriores. Una vez obtenido el plasma rico en plaquetas se le añade unas gotas de cloruro cálcico, cuya función es romper las plaquetas, de modo que se obtiene un suero rico en proteínas que se inyecta sobre el tejido dañado con el fin de que supla la función que desarrollarían un montón de plaquetas. “Esto no cura”, advierte este experto, “pero sí ayuda, aunque debe ser indicado correctamente para la necrosis avascular, generalmente en asociación con otra serie de terapias (aporte de biomateriales, descompresión, etc.)”.

Una técnica similar a la anterior es la que se conoce como orthokine y supone un paso más, ya que se trata de un suero condicionado autólogo. En este caso, se obtienen proteínas antiartritis y factores de crecimiento a partir de la sangre del propio paciente, para luego inyectarlas en la

“Podemos producir en el laboratorio cartílago o hueso, e incluso hacer que tengan una forma concreta”

articulación afectada, de modo que las proteínas protectoras actúan en el lugar preciso donde se necesitan para evitar que aumente el daño del cartílago, la inflamación y el dolor.

En cuanto a las células madre, hay que señalar que aunque son fáciles de obtener tienen el problema de que después de extraerlas se requiere un proceso de elaboración (cultivo) para llegar a tener un suero rico en células madre. Además, hay inducir la diferenciación implantándolas en un territorio favorable: por ejemplo, si se implantan en una musculatura cardíaca necrótica, como sólo hay tejido miocárdico, producirán este tipo de tejido.

Ingeniería tisular

La ingeniería tisular consiste en generar tejidos fuera del cuerpo. “Actualmente”, comenta el doctor Laclériga, “podemos producir en el laboratorio cartílago o hueso, incluso con una forma concreta. Incluso se dispone de impresoras 3D para fabricar tejidos. El problema que tiene es que luego hay que ponerlos y que aquello se fije y no se destruya cuando se hay hecho, ya que es un tejido que no está vascularizado”.

Prótesis

“El mensaje más importante en relación a las prótesis es muy concreto”, aclara el doctor Laclériga. “Los pacientes con Enfermedad de Gaucher no presentan diferencias con el resto de los pacientes. El problema es mecánico y poco tiene que ver con la enfermedad que se tiene. Lo único que hay que saber es que la prótesis que se tenga que implantar en este caso puede ser muy sen-



cilla o muy compleja, dependiendo de las características del paciente: prótesis de resurfacing, con vástago pequeño, de vástago liso, con superficie de recubrimiento, completa, con zonas anatómicas, rectas, etc. Hay más de 2.200 tipos de prótesis diferentes”.

Además de formas diferentes, también las hay de distintos materiales: acero inoxidable (que es el material quirúrgico habitual, aunque no permite hacer resonancias y son las más pesadas) y titanio (son más ligeras y flexibles y permiten hacer la resonancia). Ambos materiales sufren un efecto de corrosión por la acción del propio organismo. Pero hay otras que son de tantalio (antialérgico) que se parecen más al hueso. De hecho, el hueso se pega a este material como si fuese el propio hueso. Hay que tener en cuenta que la alergia es una de las causas del fracaso precoz de la prótesis. También hay prótesis

específicas para niños, que crecen a la vez que el niño. Hay también prótesis de reconstrucción, modulares, con agujeros que permiten utilizar tornillos para fijarlas al hueso, otras que permiten reconstruir el fémur completo y parte de la tibia, etc.

“La tendencia actual”, concluye este especialista en cirugía ortopédica y traumatología, “es la customización. Customizar, según el diccionario, es modificar una herramienta u objeto para adaptarse a las preferencias del usuario o propietario, en especial para que se distinga de cualquier otro. Por tanto, estamos ante lo que actualmente se denomina medicina personalizada, por la que se ofrece una solución específica para cada paciente atendiendo a sus características particulares. Esto requiere un seguimiento diagnóstico en cada etapa de la vida del paciente para tomar las medidas que sean precisas en cada momento”.

Asamblea General Ordinaria de la AEEFEG



AEEFEG REUNIÓN ANUAL Madrid, 18-20 de Octubre de 2013

El 19 de octubre de 2013 se celebró la Asamblea General Ordinaria anual, en la que se abordaron los siguientes puntos:

1. Lectura y aprobación del acta de la sesión anterior, que fue aprobada por unanimidad.

2. Examen y aprobación de las Cuentas del Ejercicio Asociativo 2012/2013. Se presenta el balance de las cuentas, cerrado con fecha de 30 de septiembre de 2013. Tras una detallada explicación de cada una de las partidas que integran el estado de gastos e ingresos, y visto el contenido de las cuentas, se somete a votación, resultando aprobadas por unanimidad.

3. Actividades realizadas en el periodo 2012/2013. La Presidencia informó a la Asamblea de las distintas actividades llevadas a cabo durante el año:

- Febrero del 2013. Asistencia al Curso de Enfermedades Raras, celebrado en Extremadura con motivo del Año de las Enfermedades Raras.
- Asistencia a las Asambleas de FEDER.
- Asistencia al Congreso de Enfermedades Minoritarias de Medicina Interna, celebrado en Zaragoza el 13 y 14 de

junio, en el que el Presidente de la AEEFEG impartió una ponencia.

- Asistencia el 4 de julio de 2013 al 20 aniversario de Genzyme España.
- Se explica el proyecto del laboratorio Shire, "Paciente Embajador", para el que se ha designado a Mónica Merino y se considera conveniente que participen dos personas.
- Se informa de las distintas reuniones que a través de FEDE se han mantenido con el Ministerio de Sanidad y políticas Sociales para tratar el tema de la implantación del copago en tratamientos hospitalarios.

4. Próxima Reunión Anual de 2014. Estructuración Organizativa, fecha y temas a tratar.

- Se proponen dos fechas, 18 a 19 de octubre y 25 a 26 del mismo mes y se opta por la segunda.
- Tras la correspondiente votación se seleccionan los siguientes temas:
 - Ensayos clínicos de los distintos tratamientos. Situación actual, resultados, (40 votos)
 - Reumatólogo, pendiente de que pueda impartirla el Dr.

Enrique Raya, (38 votos)

- Enfermedades metabólicas desde la perspectiva del pediatra, (17 votos). Se propone como ponente a la Dra. Inmaculada García, del Hospital Miguel Servet.
- Otros temas: Esplenomegalias, hígado y bazo (15 votos); Endocrino (12 votos); y Embarazo en la Enfermedad de Gaucher (7 votos).

5. Varios. Se informa a la Asamblea de que se ha dejado de servir taliglucerasa, cerrándose todos los ensayos en curso con este fármaco.

6. Ruegos y preguntas. Se aborda el tema del copago. El Presidente de AEEFEG informa de que FEDER está negociando este tema, así como las patologías que serán incluidas en el copago.

Asamblea General Extraordinaria de la AEEFEG



Junta Directiva de la AEEFEG. De izquierda a derecha: M^a Teresa Martell, J. Antonio Maza, Soledad Prieto, Carmen Ramírez, Montserrat Castilla, Soledad Fernández, Cristina Villalba, Serafín Martín, Marta Molina, Mónica Merino y Frederic Sánchez.

En Madrid a 20 de Octubre de 2013, cuando son las 10'00 horas, se procede a celebrar la Junta General Extraordinaria con un único punto en el orden del día:

- Renovación de cargos de la Junta Directiva.

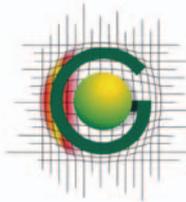
Presentada una única candidatura y sometida a votación, se aprueba por unanimidad la composición de la nueva Junta Directiva de la AEEFEG, que queda configurada del siguiente modo:

- **Presidente:** Don Serafín Martín De Marcos.
- **Tesorera:** Doña M^a Soledad Fernández Marín.
- **Secretaria:** Doña M^a Teresa Sánchez Vicente.
- **Vicepresidente:** Don José Antonio Maza Martín.
- **Vocal:** Doña Mónica Merino Madrazo.
- **Vocal:** Doña Montserrat Castellá Montiu.
- **Vocal:** Doña M^a Teresa Martell Muñoz.
- **Vocal:** Doña Cristina Villalba Fernández.
- **Vocal:** Doña Carmen Ramírez Díaz.
- **Vocal:** Doña Frédéric Sánchez García.
- **Vocal:** Doña Marta Molina Gracia.
- **Vocal:** Doña Soledad Prieto Rodríguez.

Y no habiendo mas asuntos que tratar, se levanta la sesión, cuando son las 10'30 horas,



Nuevos miembros de la Junta directiva. De izquierda a derecha: Marta Molina, Soledad Prieto, Cristina Villalba y Frederic Sánchez.



Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la **ENFERMEDAD**
de **GAUCHER**

Qué es la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher (AEEFEG.)

Se trata de una Asociación, de carácter benéfico, sin fines lucrativos de ningún tipo cuya estructura y funcionamiento interno es completamente autónomo, democrático y apolítico. Inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones Grupo I, Sección 1, Número Nacional 163680, desde el 13 de Mayo de 1998.

Desde el año 2000, formamos parte de LA ALIANZA EUROPEA DE ASOCIACIONES GAUCHER (EGA).

Desde el año 2001, somos miembros de pleno derecho, con voz y voto, de la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER).

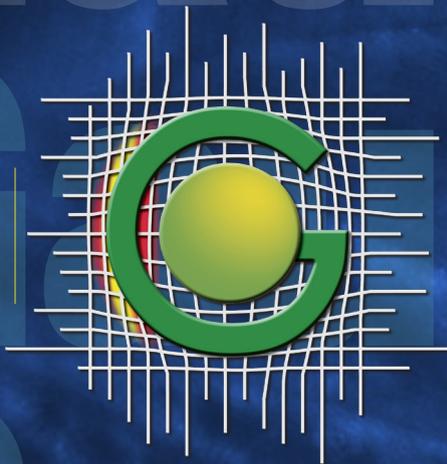
Desde 2002, de la Federación Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS).

En resumen, lo que se pretende es:

1. Dar a conocer la Enfermedad de Gaucher.
2. Informar y formar a los afectados de esta patología y a sus familiares, contribuyendo con ello a una mejor calidad de vida tanto del paciente como de la propia familia.
3. Fomentar la investigación sobre la enfermedad y sensibilizar a la Administración, al colectivo sanitario (Médicos, enfermeras...) y a la sociedad, sobre ésta.
4. Organizar encuentros educativos, que nos permitan conocer y estar al día de cuanto acontece en nuestra enfermedad.
5. Pertenecer a Federaciones o Confederaciones de Asociaciones de carácter Regional, Nacional o Internacional que tengan el mismo objeto que esta Asociación.
6. Colaborar y trabajar con todas las Asociaciones Gaucher a nivel de Europa y América Latina.

Correo electrónico: gaucher@eresmas.com

Gaucher



Asociación Española
de Enfermos y Familiares
de la ENFERMEDAD
de GAUCHER

email: gaucher@eresmas.com

<http://www.aeefegaucher.es>

Gaucher

Gaucher

Gaucher

Con el patrocinio de:

y la colaboración de:

