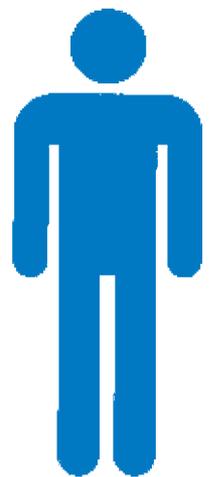


GUÍA

DE ACTUACIÓN EN PACIENTES CON **ENFERMEDAD DE GAUCHER**



La enfermedad de Gaucher es un trastorno metabólico hereditario descrito por primera vez en 1882 por el investigador clínico Philippe George Ernst Gaucher. Esta enfermedad tiene su origen en la deficiencia del enzima lisosomal beta-glucocerebrosidasa, que cataliza la hidrólisis de un glucocerebrósido (glucosil-ceramida) en glucosa y ceramida, por lo tanto el defecto funcional de dicho enzima provocará el acúmulo de glucocerebrósido en el interior del lisosoma. La enfermedad de Gaucher se ha subdividido en varias formas clínicas, de las cuales la tipo I es la más frecuente, caracterizándose por esplenomegalia progresiva, eventual infiltración hepática y pulmonar y por ausencia de manifestaciones neurológicas.

Entre las enfermedades lisosomales, la entidad que nos ocupa ha sido la primera en ser tratada con terapia enzimática sustitutiva. El enzima “glucocerebrosidasa” se obtuvo inicialmente a partir de placenta y posteriormente por ingeniería genética. Recientemente se han desarrollado otras formas de obtención de la enzima recombinante a partir de cultivo de fibroblastos humanos y a través de células vegetales de zanahoria igualmente eficaces. Otras terapias alternativas consisten en la inhibición del enzima glucosil-ceramidasintasa, que es el responsable de la síntesis del glucocerebrósido, sustrato que se acumula en la enfermedad de Gaucher. Estos tratamientos han sido decisivos en el cambio de la historia natural de la enfermedad a la que, sin duda, ha contribuido de forma importante el grupo de Zaragoza, liderado por la Dra. Pilar Giraldo. Este grupo integrado en la Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras enfermedades lisosomales (FEETEG) es un puntal importante del CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Les avala un merecido prestigio y reconocimiento internacional fruto de su experiencia e importantes aportaciones en este tema.

Esta nueva versión de la guía de actuación actualiza las pautas a seguir ante la enfermedad de Gaucher tipo I. Se indican las pruebas idóneas al diagnóstico, se incluyen algoritmos o árboles de decisión con el fin de adaptar la terapia idónea en cada caso, se dan las pautas de tratamiento y los criterios para evaluar la respuesta al mismo, así como un protocolo de estudio y seguimiento de la enfermedad.

Uno de los objetivos de CIBERER es la traslación asistencial, por ello consideramos que la publicación y difusión de guías, como la que aquí nos ocupa, es una herramienta necesaria que ayudará a mejorar la atención y calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

Antonia Ribes

*Coordinadora del Programa de Medicina Metabólica Hereditaria
del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Enfermedades Raras*

Versión Actualizada a Abril 2011

Coordinación: Dra. Pilar Giraldo. FEETEG

Consensuadas y revisadas por los Drs.:

Dora Alonso	Sº Hematología. Hospital Virgen del Rocío Sevilla
Rafael Aporta	Sº de Medicina Interna. Hospital de Ceuta
Jose Balanzat	Sº Hematología. Hospital Can Misses. Ibiza
Javier Banzo.	Sº de Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza
Abelardo Barez	Sº Hematología. Hospital Ntra Sra Sonsoles. Avila
Carmen Cabrera Silva	Sº Hematología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres
José Luis Capablo.	Sº Neurología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Ignacio Civeira.	Centro de Investigación de Osteoporosis. (CEINOS). Zaragoza
Mireia Del Toro	Sº de Neuropediatría. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona
Vicente Díaz Moránt	Sº Hematología. Hospital Serranía de Ronda. Ronda
Lydia Diez	Sº de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia
Jaime Dalmau.	Sº de Pediatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
Rosario Domínguez.	Sº de Pediatría. Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia
Mª Angeles Fernández-Galán	Sº de Hematología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia.
Rafael Franco	Sº de Hematología. Hospital Punta Europa. Algeciras.
Antonio Figueredo	Sº Hematología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla
Fernando Garcia Bragado.	Sº Medicina Interna. Hospital Universitario Dr Josep Trueta. Gerona
Vicente Giner.	Sº Medicina Interna. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy
Pilar Giraldo	Sº de Hematología Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Roberto Hernández	Sº Hematología. Hospital Virgen de la Concha. Zamora
Jesús Mª Hernández Rivas	Sº de Hematología. Hospital Clínico de Salamanca.
Paz Latre	Atención Primaria. Zaragoza
Elisa Luño	Sº de Hematología. Hospital Universitario Central de Asturias Oviedo
Francisca Marín Jiménez	Sº Hematología. Hospital Universitario de Elche. Alicante
Elena Martín Hernández	Unidad de Enfermedades Mitocondriales y Metabólicas. Hospital Materno-Infantil Doce de Octubre. Madrid.
Guillermo Martín Nuñez	Sº de Hematología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia.
Pedro Martinez Odriozola	Sº de Medicina Interna. Hospital de Basurto. Bilbao.
Jorge Montserrat	Hospital Ntra Sra de Arrixaca. Murcia
Miguel Pocoví	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza
Mercedes Roca	Diagnóstico por Imagen. Zaragoza
Immaculada Roig	Sº Hematología. Hospital de Sabadell. Corporacio Sanitaria Parc Tauli. Barcelona.
Yolanda Ruiz del Prado	Sº Pediatría. Hospital Universitario San Millan y San Pedro. La Rioja
Alicia Saenz de Cabezón	Sº de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Luis Sarria	Sº de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Xavier Solanich Moreno	Sº Medicina Interna Hospital Princesps d'Espanya (Bellvitge). Barcelona
Lucía Villalón	Sº de Hematología. Hospital-Fundación Alcorcón. Madrid.

INDICE

1. Presentación	5
2. ¿Cuándo sospechar Enfermedad de Gaucher?.	6
3. Confirmación del diagnóstico.	6
4. Pruebas a realizar al diagnóstico.	7
5. Evaluación de la gravedad de la enfermedad.	7
6. Indicaciones de tratamiento.	7
6.1 Tipos de tratamiento.	7
6.2 Indicación de TES en distintas situaciones.	8
6.3 Indicación de TRS en distintas situaciones.	8
6.3 Árboles de decisión.	9
7. Pautas de tratamiento.	11
7.1 Tratamiento con TES.	11
7.2 Criterios de respuesta con TES.	11
7.3 Tratamiento con TRS.	12
7.4 Criterios de respuesta con TRS.	12
7.5 Definición de respuesta en pacientes con EG Tipo I.	13
8. Situaciones especiales.	14
9. Protocolo de estudio y seguimiento de la enfermedad.	14
10. Hoja de recogida de datos.	15
10.1 Datos clínicos y analíticos iniciales.	15
10.2 Seguimiento de pacientes.	19

APENDICES

1. Clasificación de Gravedad de la Enfermedad de Gaucher según Índice de Gravedad de Zimran (1992)	20
2. Clasificación fenotípica y evaluación de la respuesta al tratamiento en la enfermedad de Gaucher tipo I según el Índice de Puntuación de Severidad de la Enfermedad de Gaucher – Tipo I (GauSSI-I)	20
3. (I) Protocolo de estudio de medula ósea por RM. (II) Escala de valoración de la afectación de medula ósea por S-MRI (Roca et al., 2006)	23
4. Criterios de Respuesta a Tratamiento en adultos	24
5. Criterios de Respuesta a Tratamiento en niños	25
6. Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (Versión española 1.4 junio de 1999)	26
7. Dieta Recomendada para pacientes en tratamiento oral con miglustat.	33

I. PRESENTACIÓN

La Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la Enfermedad de Gaucher y otras Enfermedades Lisosomales (FEETEG) dentro de sus actuaciones integra el Registro Español de Pacientes y Familiares con E. Gaucher y las actividades del Grupo de estudio de Enfermedad de Gaucher perteneciente al Centro de Investigación Biomédica en red de Enfermedades Raras (CIBERER) y a su vez está incluida en ORPHANET.

A través de estas estructuras se ofrece el soporte necesario para los diagnósticos enzimático y genético de la EG (pacientes y portadores), poniendo a disposición de los facultativos que lo soliciten las determinaciones analíticas precisas, todas ellas con carácter gratuito. Para todos los pacientes, estén o no en tratamiento, se oferta el seguimiento mediante las determinaciones periódicas de biomarcadores (actividad quitotriosidasa, concentración plasmática de CCL-18/PARC), también de forma gratuita.

El Grupo dispone de un equipo multidisciplinar de profesionales especialistas en enfermedades lisosomales que realizan una valoración completa de todos los aspectos relacionados (hematología, genética, neurología, radiología, neurofisiología, ORL, traumatología) que se encuentra a disposición de los solicitantes.

Secretaría Técnica
c/ Lacarra de Miguel 35, 2º Izda. 50008 Zaragoza (España).
Tfno.: 976-468041 Fax: 976-796855.
e-mail: feeteg@fehha.org
www.feeteg.org

Para localizar a sus miembros puede utilizar las siguientes referencias:

Dra. Pilar Giraldo Castellano giraldo.p@gmail.com / pgiraldo@salud.aragon.es
Servicio de Hematología Hemoterapia. Hospital Universitario Miguel Servet.
Pº. Isabel la Católica 1 y 3. 50009 Zaragoza (España).
Tfno: Móvil **670 285 339**. Hospital: 976 765 561 / Fax: 976 768 655/ 976 358 850

Dr. Miguel Pocoví Mieras mpocovi@unizar.es
Dpto. de Bioquímica, Biología Molecular y Celular Facultad de Ciencias.
Campus Plaza de San Francisco Universidad de Zaragoza. 50009 Zaragoza (España).
Tfno: **976 761 283/ 976 761 224** / Fax: 976 762 123.

2. ¿CUANDO SOSPECHAR ENFERMEDAD DE GAUCHER?

La sospecha clínica de Enfermedad de Gaucher se apoya en:

- Antecedentes familiares.
- Presencia de visceromegalias no atribuibles a otras causas.
- Dolores óseos en forma de crisis sobre todo en la infancia.
- Episodios repetidos de sangrado sin causa aparente
- Presencia de anemia y/o trombocitopenia.
- Aprasia oculomotora.
- Alteraciones cardiacas: calcificación valvular.
- En caso de presentar: alteraciones neurológicas tales como afectación bulbar o piramidal, con o sin alteraciones cognitivas; Hidrops fetal, ictiosis o síndrome regresivo correspondería al tipo 2 de la enfermedad.

3. CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

- Para el diagnóstico es **INDISPENSABLE** la determinación de la **ACTIVIDAD ENZIMÁTICA** de la Glucocerebrosidasa ácida (GBA) en extractos de células sanguíneas o fibroblastos, en el laboratorio de referencia con técnicas estandarizadas y acreditadas (ver detalles sobre el envío de muestras en www.feeteg.org (apartado envío de muestras)).
- Es **NECESARIO** además realizar el **ESTUDIO GENÉTICO** para identificar las mutaciones o alteraciones en la secuencia genética que originan la ausencia de actividad enzimática.
- Es **ACONSEJABLE** determinar **BIOMARCADORES** (Actividad de Quitotriosidasa y CCL-18/ PARC) al diagnóstico para evaluar la situación basal del paciente. (Ver detalles sobre envío de muestras en www.feeteg.org)
- En la experiencia del Grupo de Trabajo en Enfermedad de Gaucher estas pruebas tienen la fiabilidad y especificidad necesarias para afirmar la presencia o ausencia de Enfermedad de Gaucher.
- Con estas determinaciones **NO** es necesario efectuar un aspirado medular o biopsia tisular para identificar células de Gaucher.
- En los casos de sospecha con dificultad de obtención o transporte de muestra, se puede utilizar el sistema de "blood-spot" (muestra de sangre "seca" sobre papel de filtro), que proporciona la FEE-TEG a petición, que sirve para realizar un procedimiento de "screening" y que requiere **INDISPENSABLEMENTE** de comprobación posterior para realizar un diagnóstico de certeza.

Recogida de la muestra de sangre para Blood-Spot

Se colocará la gota de sangre en una tarjeta FTA la cual está impregnada en reactivos químicos que lisan las células y organelos, quedando los ácidos nucleicos atrapados en las fibras de la matriz, estabilizándolos para el transporte, procesamiento inmediato o almacenaje durante largo tiempo a temperatura ambiente.

Contactar con el laboratorio de FEETEG para las instrucciones específicas de la recogida de muestras y solicitud de tarjetas FTA.

4. PRUEBAS A REALIZAR AL DIAGNÓSTICO

- 1.- Historia clínica detallada con especial atención a la presencia de síntomas neurológicos, dolores óseos, manifestaciones hemorrágicas, cansancio crónico, o signos de insuficiencia cardio-respiratoria.
- 2.- Historia familiar: Antecedentes familiares. Árbol familiar:
- 3.- Exploración física minuciosa con especial atención en determinar tamaño de hígado y bazo, lesiones cutáneas, pinguécula. Deformidad en valgo de extremidades inferiores. Peso y talla. Toma de constantes: TA, FC, FR.
- 4.- Análisis enzimático de glucocerebrosidasa ácida (GBA) lisosomal.
- 5.- Hemograma, bioquímica elemental, enzimas hepáticas, perfil lipídico, metabolismo férrico, estudio proteico con cuantificación de inmunoglobulinas, examen de hemostasia, actividad quitotriosidasa, CCL-18/PARC.
- 6.- Estudio genético: gen de la GBA y gen de la Quitotriosidasa.
- 7.- Una vez identificadas las mutaciones es conveniente realizar el estudio de familiares en primer grado para identificar portadores y pacientes asintomáticos.
- 8.- Estudios de imagen: ultrasonografía abdominal, TAC toraco-abdominal, ecocardiograma, radiología ósea, resonancia magnética de medula ósea según protocolo que se adjunta en apéndice 3, densitometría ósea.
- 9.- En pacientes con sospecha de afectación neurológica realizar RM cerebral y considerar la indicación de SPECT. Es obligado realizar potenciales evocados y electroneurograma si existe sospecha de neuropatía periférica.
- 10.- Evaluación de la calidad de vida en adultos, mediante cuestionario autoadministrado (SF36).

5. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Clasificar la gravedad de la enfermedad de Gaucher según índice de gravedad de Zimran (1992) (ver Apéndice 1)

También para evaluar la respuesta al tratamiento se aconseja utilizar el índice de puntuación GauSSI-I (ver Apéndice 2)

6. INDICACIONES DE TRATAMIENTO

La heterogeneidad de la EG requiere que se realice una VALORACIÓN INDIVIDUALIZADA de cada paciente mediante examen multidisciplinar para identificar las principales manifestaciones de la enfermedad.

Considerar como relevante: edad al diagnóstico, anemia, trombocitopenia, genotipo, hemorragias, aumento de volumen hepático y/o esplénico, dolor óseo atribuible a la enfermedad, manifestaciones neurológicas, infiltración de la medula ósea por RM.

6.1 TIPOS DE TRATAMIENTO

Actualmente existen dos terapias específicas autorizadas para el tratamiento de la Enfermedad de Gaucher: la terapia enzimática sustitutiva (TES) y la terapia de reducción de sustrato (TRS).

TES: Imiglucerasa (Cerezyme®); Velaglucerasa (VPRIV®).

TRS: Miglustat (Zavesca®).

En proceso de registro y aprobación por las agencias del medicamento se encuentran la enzima de origen vegetal (Taliglucerasa). En ensayo clínico una nueva molécula inhibidora de sustrato, análoga de ceramida (Eliglustat).

6.2 INDICACIÓN DE TES EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES:

- Diagnóstico en edad pediátrica siempre está indicado el TES, salvo las formas neuronopáticas agudas que requieren una valoración individualizada .
- Antecedentes familiares de hermanos con enfermedad grave.
- Visceromegalias sintomáticas.
- Trombocitopenia y sangrado o plaquetas < 20.000/mm³.
- Anemia sintomática.
- Enfermedad pulmonar causada por infiltración por células de Gaucher.
- Enfermedad ósea clínica o radiológica. Episodio de dolor óseo agudo.
- Pacientes con co-morbilidades graves como:
 - 1.- Tratamiento con quimioterapia.
 - 2.- Condiciones que sitúan al paciente en riesgo de sangrado, (p.e. cirrosis, cirugía mayor).
- Embarazadas con riesgo para el feto o de complicaciones del embarazo. Ver apartado 8 de situaciones especiales.
- Déficit de factores de la coagulación.

6.3 INDICACIÓN DE TRS EN LAS SIGUIENTES SITUACIONES (1,2)

Pacientes no tratados previamente, con Enfermedad de Gaucher leve o moderada que no deseen o no puedan recibir TES por razones médicas o personales.

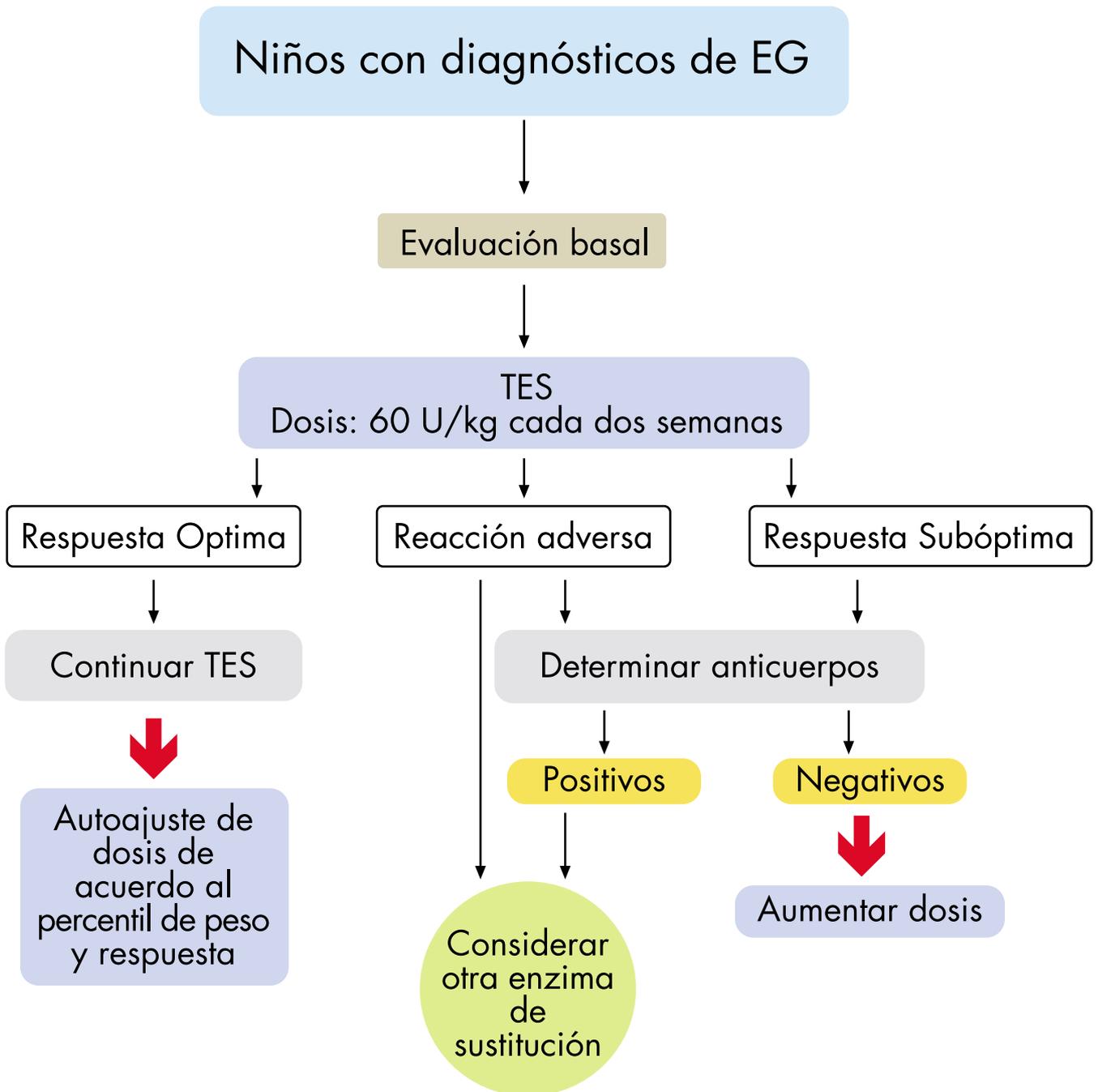
Pacientes que han alcanzado respuesta estable con TES y se comportan como enfermedad leve o moderada.

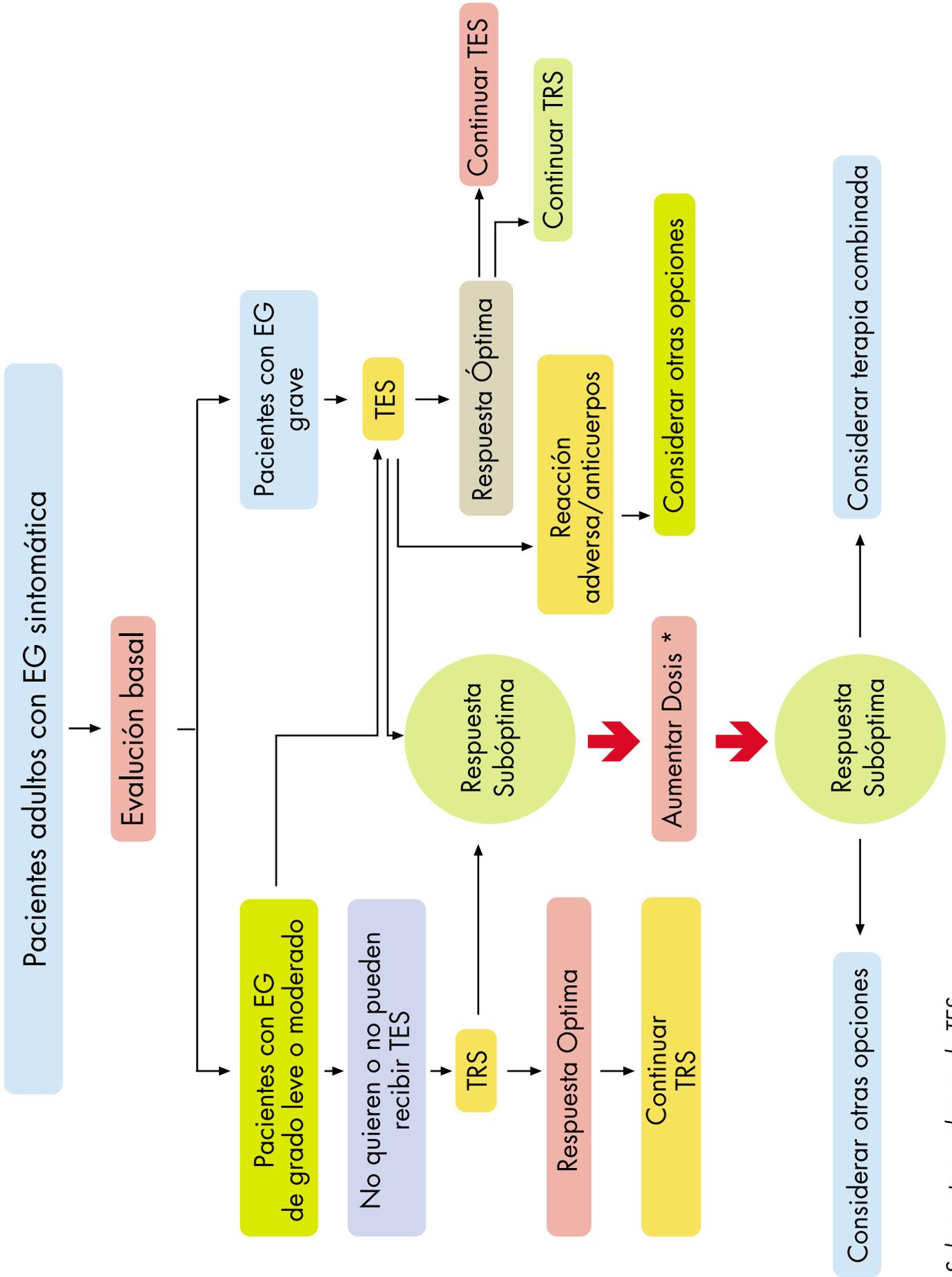
Pacientes con signos persistentes de actividad de la enfermedad, pese a recibir las dosis máximas alcanzables de TES. Para los pacientes en esta categoría, el fármaco debería administrarse en combinación con TES, con una monitorización frecuente de la respuesta al tratamiento.

Miglustat no está indicada en niños con Enfermedad de Gaucher; y que si se utiliza es preciso hacerlo por procedimiento de "fuera de indicación" y con seguimiento estrecho sobre sus potenciales complicaciones sobre el crecimiento y neurológicas.

(1) Cox et al J Inherit Metab Dis. 2003;26(6):513-26. Review. (2) Pastores GM et al Curr Med Res Opin. 2009; 25:23-37.

6.4 ÁRBOL DE DECISIÓN





* Solamente en el caso de TES

7. PAUTAS DE TRATAMIENTO

7.1 TRATAMIENTO CON TES

Dosis de inicio recomendada:	60U/Kg cada 2 semanas
No se recomienda dar una dosis inferior a:	15U/Kg cada 2 semanas

De manera orientativa se detallan las situaciones clínicas más habituales (para situaciones especiales ver punto 8) y la recomendación de dosis para cada una de ellas.

SITUACIÓN CLÍNICA	TES. DOSIS IV
Enfermedad ósea avanzada	60 U/Kg cada 2 semanas
Visceromegalias importantes	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Anemia y/o trombocitopenia	30-60 U/Kg cada 2 semanas
Afectación pulmonar	60 U/Kg cada 2 semanas
Aumento progresivo de actividad de quitotriosidasa	30-60 U/Kg cada 2 semanas

No olvidar que siempre la dosis pediátrica de inicio es 60 U/Kg. A los 12-18 meses de tratamiento si se han conseguido los objetivos terapéuticos mantener dosis que se autoajusta según crecimiento, sin reducir por debajo de 30U/kg cada dos semanas.

NOTA: No existe evidencia científica de espaciar las dosis mas allá de dos semanas.

7.2 CRITERIOS DE RESPUESTA CON TES

De manera orientativa se detallan las situaciones clínicas más habituales (para situaciones especiales ver apartado 8) y la recomendación de dosis para cada una de ellas.

En el apéndice 4 se detallan objetivos terapéuticos establecidos en el Global Experts Meeting on Therapeutic Goals for the Treatment of Gaucher Disease que tuvo lugar en Amsterdam, en Octubre de 2003 (Pastores GM et al Seminars Hematol, 2004; 41:4-14). Ver Apéndice 4.

EN CASO DE OBJETIVARSE CRITERIOS DE RESPUESTA ÓPTIMA (VER DEFINICIÓN EN PUNTO 7.5) SE RECOMIENDA:

- Disminuir 25% de la dosis inicial.
- Realizar determinación de actividad quitotriosidasa cada 3 meses.
- Si se mantiene actividad estable continuar 6 meses más a la misma dosis y después reducir al 50%.
- En caso de aumentar la actividad quitotriosidasa de forma significativa y en dos determinaciones consecutivas, se recomienda volver a la dosis anterior.

7.3 TRATAMIENTO CON TRS

Dosis de inicio recomendada:	100 mg cada 8 horas.
Dosis gradual (según experiencia notificada):	1ª semana: Miglustat 100 mg cada 24 horas. 2ª semana: Miglustat 100 mg cada 12 horas. 3ª semana: Miglustat 100 mg cada 8 horas.

Esta dosis podría disminuir según tolerabilidad al fármaco.

Se recomienda mantener durante las primeras semanas de tratamiento una dieta pobre en hidratos de carbono (ver Apéndice 7).

Progresivamente se pueden ir introduciendo los alimentos hasta conseguir una dieta equilibrada en hidratos de carbono.

En caso de no controlar los problemas gastrointestinales con la dieta se puede utilizar Loperamida,

7.4 CRITERIOS DE RESPUESTA A TRATAMIENTO CON TRS

De acuerdo a los objetivos terapéuticos revisados por Pastores GM, Giraldo P, Cherin P, Mehta A en *Curr Med Res Opin*, 2009; 25: 23-37.

1. Hemoglobina

Concentración de Hb a los 12-24 meses de tratamiento.

- >11.0 g/dL para mujeres.
- >12.0 g/dL para varones.
- Independiente de transfusiones. Sin síntomas de síndrome anémico.
- Mantener los valores estables tras 12-24 meses en tratamiento.

2. Plaquetas

- Incremento de la cifra plaquetaria basal durante el primer año en tratamiento suficiente para mantener valores hemostáticos.
- Pacientes esplenectomizados: normalización de cifra plaquetaria en el primer año de tratamiento.
- Pacientes no esplenectomizados.
- Trombocitopenia moderada ($>40 \times 10^9/L$) incremento en 1,5-2 veces cifras basales por año y alcanzar valores normales durante el segundo año.
- Trombocitopenia grave ($<40 \times 10^9/L$) incremento de 1,5 veces durante el primer año en tratamiento y aumento continuado durante los siguientes 2-5 años aunque no alcance valores normales.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: Aumentar concentración de Hb en los primeros 12 meses. Mejoría continuada hasta los 36 meses.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: Aumentar la cifra plaquetaria en los primeros 12 meses a valores hemostáticos. Mejoría continuada hasta los 60 meses.

3. Volumen hepático

- Reducción y mantenimiento del volumen hepático a valores normales ó 1,5 veces el valor normal (en función de la superficie corporal del sujeto).
- Reducción del volumen hepático del 20%-30% entre los 12-24 meses y entre 30%-40% entre los 3-5 años.

4. Volumen esplénico

- Reducción y mantenimiento del volumen esplénico de 2-8 veces el volumen normal (en función de la superficie corporal del sujeto).
- Reducción del volumen esplénico del 30-50% en el primer año y del 50-60% entre los años 2-5.

5. Enfermedad ósea

- Reducir o eliminar dolor óseo durante los 12-24 meses.
- Prevenir crisis óseas.
- Prevenir osteonecrosis y aplastamientos subcondrales articulares.
- Mejorar la densidad ósea entre 3-5 años.

6. Biomarcadores

- Pacientes con actividad de Quitotriosidasa (genotipo normal o heterocigoto para duplicación de 24 pb). Descenso entre 40-70% de los valores basales durante los 12-24 meses (Giraldo et al Haematologica 2001; 86:977-984).
- Pacientes sin actividad de Quitotriosidasa (homocigotos para la duplicación de 24 pb) monitorizar con niveles de CCL-18/PARC, descensos entre 30-50% de los valores basales durante los 12-24 meses.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: Reducción del volumen hepático en un 12% en los primeros 12 meses. Mejoría continuada hasta los 36 meses.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: Reducción del volumen esplénico en un 15% en los primeros 12 meses. Mejoría hasta del 30% en los 36 meses.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: Reducción de la incidencia de dolor óseo durante los dos primeros años. No aparición de crisis óseas, osteonecrosis. En los adultos incremento de la densidad mineral ósea a los 6 meses con incremento continuado hasta los 24 meses.

Para TRS en pacientes con enfermedad leve-moderada: se recomienda monitorizar actividad quitotriosidasa y concentración de CCL-18 durante el TRS como indicador indirecto de cumplimiento terapéutico.

7.5 DEFINICIÓN DE RESPUESTA EN PACIENTES CON EG TIPO I**Óptima**

Alcanzar al menos 5 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento (debe estar incluido el punto 5).

Subóptima

Alcanzar solamente 3-4 de los 6 criterios de respuesta definidos en el apartado anterior a los 4 años de tratamiento.

No respuesta

Alcanzar 2 o menos criterios de respuesta a los 4 años de tratamiento.

8. SITUACIONES ESPECIALES

AFECTACIÓN PULMONAR:

- Realizar ecocardiograma.
- Realizar Pruebas de función respiratoria como marcadores de seguimiento.

Los objetivos del TES son revertir el síndrome hepato-pulmonar. Reducir la hipertensión pulmonar. Administrar tratamiento adyuvante si es necesario. Mejorar el estado funcional y calidad de vida. Evitar esplenectomía.

AUSENCIA DE RESPUESTAS VISCERAL AL TES:

- Evaluar la presencia de fibrosis y acúmulos celulares no accesibles al TES.
- Considerar esplenectomía en el caso de acúmulos celulares irreductibles (Gaucheromas).
- Considerar tratamiento combinado TES+TRS.

AFECTACIÓN ÓSEA CON NECROSIS ARTICULARES:

- Considerar TRS como alternativa terapéutica en monoterapia o en combinación.
- Considerar la colocación de una prótesis, en caso de que la limitación funcional sea importante y la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) esté por debajo de 60%.

AFECTACIÓN NEUROLÓGICA:

- Mantener dosis terapéuticas de TES.
- Considerar TRS en combinación con TES.
- En casos sin respuesta al tratamiento considerar precozmente la realización de alo-trasplante de precursores hematopoyéticos.

EMBARAZO/LACTANCIA

- No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Imiglucerasa y Velaglucerasa en mujeres embarazadas y no debe administrarse a no ser que sea claramente necesario.
- No administrar TRS.

FERTILIDAD

Los pacientes en edad fértil que estén en tratamiento con Velaglucerasa o con Miglustat, deben tomar medidas para evitar embarazo (no está demostrada la inocuidad de éstos fármacos para el feto, durante la gestación).

En caso de desear embarazo, se interrumpirá el tratamiento. En los varones, una vez interrumpido el tratamiento con Miglustat, deberán tomar precauciones anticonceptivas durante las 6 semanas siguientes.

9. PROTOCOLO DE ESTUDIO Y SEGUIMIENTO DE LA

ENFERMEDAD

- Cada 6 meses efectuar evaluación clínica, analítica y ultrasonografía abdominal, siguiendo las recomendaciones recogidas en la tabla.
- Una vez al año realizar RM, densitometría ósea y pasar cuestionario de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) (es aconsejable aplicar cuestionario a los 6 meses de iniciar el tratamiento).

Prueba	Inicial	6 meses	12 meses
Historia clínica	X	X	X
Examen físico	X	X	X
Peso, talla	X	X	X
Hemograma y VSG	X	X	X
Estudio de hemostasia	X		
Bioquímica	X	X	X
Inmunoglobulinas	X	X	X
Perfil férrico	X	X	X
Perfil lipídico	X		X
Actividad GBA	X		
Quitotriosidasa	X	X	X
CCL-18/PARC	X	X	X
Rx tórax	X		X
Ecografía abdominal	X	X	X
Ecocardiograma	X		
Resonancia magnética*	X	X	X
Densitometría ósea	X		X
Radiología convencional	X		
SF36 (> 14 años)	X	X	X

10. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

DATOS INICIALES: Clínicos y analíticos.

- DATOS EVOLUTIVOS: Seguimiento del paciente con EG tipo I.
- Cuestionarios calidad de vida (SF36).

Los cuestionarios de calidad de vida (SF36) pueden obtenerse a partir de la web: www.sf-36.org

10.1 DATOS INICIALES: CLÍNICA

Nombre del paciente: _____

REMITENTE:

Dra./Dr.: _____ Especialidad: _____

Centro de trabajo (o domicilio): _____

Dirección de contacto: _____ Tfno/Fax: _____

Áreas de interés en la Enfermedad de Gaucher: _____

PACIENTE (o familiar; especificar parentesco):

Nombre: _____

Fecha nacimiento: _____ Edad al diagnóstico: _____

Sexo V M Peso _____ Kg Talla _____ cm

PERFIL CLINICO:

1. Afectación ósea

1ª Manifestación _____ Posterior _____

- Dolor óseo (cualquier localización): _____
- Crisis óseas
- Deformidad en matraz (Erlenmeyer)
- Osteomielitis
- Necrosis avascular
- Prótesis articulares
- Otros

2. Afectación visceral

- Hepatomegalia de _____ cm ecográfica o exploración física
- Esplenomegalia de _____ cm ecográfica o exploración física
- Afectación pulmonar
- Cardíaca
- Sistema nervioso
- Piel
- Conjuntivas (pingüéculas)
- Riñón
- Otras:
- ESPLENECTOMÍA: Fecha: _____ / _____ / _____

3. Antecedentes

- Alcohol > 30 gr/día Diabetes Dislipemia
- Fármacos: _____
- _____
- _____

Remitir el original. Guardar la copia para control.

10.1 DATOS INICIALES:ANALÍTICA

Nombre del paciente: _____

PERFIL ANALÍTICO:

BIOQUIMICA: Expresar unidades

GOT: _____ GPT: _____ Fosf Alcalina: _____ GGT: _____

Bilirr:Total: _____ Dir: _____

Sideremia(ng/mL): _____ Ferritina(mcg/mL): _____ Indice(%): _____

Prot T: _____ Albúmina: _____ Comp. Monoclonal: _____

Glucosa: _____ Colesterol total: _____ HDL: _____ LDL: _____

Triglicéridos: _____

HEMATIMETRÍA:

Hb (g/dL): _____ Hto (%): _____ VCM (fl): _____

Leucocitos x10⁹/L: _____ Plaquetas x10⁹/L: _____

SEROLOGÍA:

VHB VHC VIH

OTRAS EXPLORACIONES:

Fecha: ___ / ___ / ___ Rx ósea: _____

Fecha: ___ / ___ / ___ RM ósea: _____

Fecha: ___ / ___ / ___ RM hígado y bazo: _____

Fecha: ___ / ___ / ___ Ecografía: _____

HISTORIA FAMILIAR:

ACTIVIDAD ENZIMÁTICA:

GENOTIPO:

TRATAMIENTOS:

1.-NO tratamiento.

Tratamiento enzimático: SI NO

2.- Tipo de enzima: Imiglucerasa (Cerezyme®) Velaglucerasa (VPRIV®)

3.- Tratamiento por reducción de sustrato: Miglustat Zavesca®

Fecha de inicio del TES: _____ / _____ / _____

Dosis inicial: _____ Dosis actual _____

Ha cambiado el tipo de enzima SI NO Fecha del cambio y dosis _____

Fecha de inicio del TRS: _____ / _____ / _____ Dosis: _____

Ha cambiado de TES a TRS SI NO Fecha del cambio _____

Ha cambiado de TRS a TES SI NO Fecha del cambio _____

TERAPIA ACTUAL:

Tipo _____ Dosis _____ Fecha de inicio _____

10.2 DATOS EVOLUTIVOS: SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Nombre del paciente: _____ Fecha: ___ / _____ / ___

TES

SI Imiglucerasa Velaglucerasa

Dosis: _____ Intervalo: _____ Fecha inicio: ___ / _____ / ___

TRS

SI TRS Dosis: _____ Intervalo: _____ Fecha inicio: ___ / _____ / ___

NO ¿Tomaba anteriormente tratamiento? SíTES Dosis: _____ Intervalo: _____
 SíTRS

Duración Tratamiento _____ meses

Motivo interrupción _____

NO Por considerarse que no cumple criterios de tratamiento
 Por incumplimiento del tratamiento por parte del paciente

DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS:

A los _____ MESES tras inicio del tratamiento

Hb: _____ Plaquetas: _____ Colesterol: _____

HDL: _____ LDL: _____ Vitamina B12

Sideremia ng/mL): _____ Ferritina (mcg/mL): _____ Índice (%): _____

Hígado (cm): _____ Bazo (cm): _____ Rx ósea: _____

(Volumen mL.): _____ (Volumen mL.): _____ RM: _____

Anticuerpos anti-imiglucerasa: _____

Anticuerpos anti-velaglucerasa: _____

REACCIONES ADVERSAS

Reacción cutánea: _____

Crisis anafiláctica: _____

Trastornos gastrointestinales: _____

Pérdida de peso: _____

Temblores: _____

Déficit cognitivo _____

Neuropatía periférica _____

otros _____

COMORBILIDADES:

Intervenciones quirúrgicas: _____

Diabetes HTA Litiasis biliar Neoplasias (tipo)

Otros: _____

Fallecimiento:

SÍ Fecha: _____ / _____ / _____

Causa del fallecimiento:

Cumplimentar cada seis meses desde el inicio del tratamiento o cada 12 en caso de no cumplir criterios de tratamiento

Apéndice I: Clasificación de Gravedad de la Enfermedad de Gaucher según Índice de Gravedad de Zimran (1992)

GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	Puntuación
ECG Leve	1-10
ECG Moderado	11-25
ECG Grave	≥ 26
Citopenias	
No esplenectomizado	1
Esplenectomizado	
• Leucopenia	1
• Anemia	1
• Trombocitopenia	1
Esplenomegalia	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
Esplenectomía	3
Hepatomegalia	
No	0
Mínima	1
Moderada	2
Masiva	3
Enzimas hepáticas	
Normales	0
Alguna elevada	1
Todas elevadas	2
Signos clínicos de hepatopatía	4
Afectación del Sistema Nervioso Central (SNC)	20
Afectación de otros órganos	4
Afectación ósea por Rx convencional (escoger 1 por categoría)	
Objetiva	
• No signos ni síntomas	0
• Signos radiológicos	1
Subjetiva	
• No dolor	0
• Dolor ocasional moderado	2
• Dolor crónico	3
Fracturas	
• Postraumática	1
• Necrosis avascular o fractura patología	5

Apéndice 2: Clasificación fenotípica y evaluación de la respuesta al tratamiento en la enfermedad de Gaucher tipo I según el Índice de Puntuación de Severidad de la Enfermedad de Gaucher – Tipo I (GauSSI-I)

GauSSI-I	
Dominio Esquelético	
Infiltración de Médula ósea (basado en MRI o evaluación escintográfica)	
Ausente/Mínima	0
Leve	1
Intermedia	2
Grave	3
Deterioro del componente mineral (basado en DEXA o en rayos X de Her-	
Ausente o mínima	0
Leve	1
Intermedia	2
Grave	3
Osteonecrosis	
No	0
Infarto medular	1
Osteonecrosis	2
Prótesis	3
Fracturas patológicas	
Ausente	0
Reportada	2
Dominio Hematológico	
Concentración de hemoglobina	
> 12g/dl (hombres); > 11,5g/dl (mujeres)	0
Entre 10-12 g/dl	1
Entre 8-9,9 g/dl	2
<8 G/dl* (*) O necesidad de trasfusión sanguínea	3
Recuento de leucocitos	
>4x10 ⁹ /l	0
Entre 2,5-4x10 ⁹ /l	1 a/b
<2,5x10 ⁹ /l	2 a/b
<1,9x10 ⁹ /l	3 a/b
Recuento de plaquetas	
>150x10 ⁹	0
Entre 101-150x10 ⁹	1 a/b
Entre 60-100x10 ⁹	2 a/b
<60x10 ⁹	3 a/b
Tiempo de sangrado	
< 8 Min	0
> 8 Min	1

Dominio Biomarcadores	
Quitotriosidasa o CCL18 en suero	
Quitotriosidasa < 600 nmol/ml x h	Puntaje 0
Quitotriosidasa 600-4.000 nmol/ml x h	Puntaje 1
Quitotriosidasa 4001-15.000 nmol/ml x h	Puntaje 2
Quitotriosidasa > 15.000 nmol/ml x h	Puntaje 3
CCL18 < 72 ng/mL	Puntaje 0
CCL18 72-236 ng/mL	Puntaje 1
CCL18 237-1000 ng/mL	Puntaje 2
CCL18 > 1000 ng/mL	Puntaje 3
Dominio Visceral	
Bazo	
No lesiones en rm/us	0
Lesiones en rm/us	3 (como se define en el texto)
No esplenectomía	0
Esplenectomía	2
Volumen <5 n	0
Entre 5-9 n	1
Entre 10-15 n	2
Volumen >15 n	3
Hígado	
Sin enfermedad hepática	0 (como se define en el texto)
Enfermedad hepática	3 (como se define en el texto)
Volumen < 1,25 n	0
Entre 1,25-2,5n	1
Volumen > 2,5 n	2
Dominio Pulmonar	
Hipertensión pulmonar	
Ausente	0
Moderada	1
Grave	2
Fallo respiratorio	
Ausente	0
Moderado	1
Grave	2
Dominio neurológico	
No signos/síntomas	0
Neuropatía periférica	1
Enfermedad de Parkinson/parkinsonismo	3

Apéndice 3: (I) Protocolo de estudio de medula ósea por RM. (II) Escala de valoración de la afectación de medula ósea por S-MRI (Roca et al., 2006)

(I) Protocolo de estudio de médula ósea

Regiones	
Columna Vertebral, Pelvis y Fémures	
Secuencias	
C. Vertebral:	SET1 y T2 sagital. DP Spir-STIR opcional ST1 axial y melografía si existe patología asociada en columna vertebral
Pelvis:	SET1 y T2 coronal. DP Spir si existen antecedentes de crisis óseas
Fémures:	SET1 y T2 coronal. DP Spir si existen antecedentes de crisis óseas

(II) Escala de Valoración de la afectación de médula ósea

PATRÓN PUNTUACIÓN	
⊙ No afectación (N)	0
⊙ Homogéneo (H)	4
⊙ No homogéneo	
- Reticular (NHR)	1
- Moteado (NHM)	2
- Difuso (NHD)	3
Complicaciones no detectadas por Rx simple	4

Máximo puntuación 20

Apéndice 4: Criterios de Respuesta a Tratamiento en adultos

1. Hemoglobina

Concentración de Hb a los 12-24 meses de tratamiento:

- >11.0 g/dL para mujeres.
- >12.0 g/dL para varones.
- Independiente de transfusiones. Sin síntomas de síndrome anémico.
- Mantener los valores estables tras 12-24 meses en tratamiento.

2. Plaquetas

- Incremento de la cifra plaquetaria basal durante el primer año en tratamiento suficiente para mantener valores hemostáticos.
- Pacientes esplenectomizados: normalización de cifra plaquetaria en el primer año de tratamiento.
- Pacientes no esplenectomizados.
- Trombocitopenia moderada ($>40 - 100 \times 10^9/L$) incremento en 1,5-2 veces cifras basales por año y alcanzar valores normales durante el segundo año.
- Trombocitopenia grave ($<40 \times 10^9/L$) incremento de 1,5 veces durante el primer año en tratamiento y aumento continuado durante los siguientes 2-5 años aun que no alcance valores normales.

3. Volumen hepático

- Reducción y mantenimiento del volumen hepático a valores normales ó 1,5 veces el valor normal (en función de la superficie corporal del sujeto).
- Reducción del volumen hepático del 20%-30% entre los 12-24 meses y entre 30% - 40% entre los 3-5 años.

4. Volumen esplénico

- Reducción y mantenimiento del volumen esplénico de 2-8 veces el volumen normal (en función de la superficie corporal del sujeto).
- Reducción del volumen esplénico del 30-50% en el primer año y del 50-60% entre los años 2-5.

5. Enfermedad ósea

- Reducir o eliminar dolor óseo durante los 12-24 meses.
- Prevenir crisis óseas.
- Prevenir osteonecrosis y aplastamientos subcondrales articulares.
- Mejorar la densidad ósea entre 3-5 años.

6. Biomarcadores

- Pacientes con actividad de Quitotriosidasa (genotipo normal o heterocigoto para duplicación de 24 pb). Descenso entre 40-70% de los valores basales durante los 12-24 meses
- Pacientes sin actividad de Quitotriosidasa monitorizar con niveles de CCL-18/PARC, descensos entre 30-50% de los valores basales

Apéndice 5: Criterios de Respuesta a Tratamiento en niños

1. Hemoglobina

Concentración de Hb a los 12-24 meses de tratamiento:

- >11.0 g/dL
- Independiente de transfusiones. Sin síntomas de síndrome anémico.
- Mantener los valores estables tras 12-24 meses en tratamiento.

2. Plaquetas

- Incremento de la cifra plaquetaria basal 1,5-2 veces durante el primer año en tratamiento para alcanzar valores normales en el segundo año.

3. Volumen hepático

- Reducción del volumen hepático del 20%-30% al año de inicio del tratamiento.

4. Volumen esplénico

- Reducción del volumen esplénico del 30-50% en el primer año

5. Peso y Talla

- Normalización de los percentiles de peso y talla de acuerdo a la edad
- Normalización de edad ósea..
- Prevenir osteopenia y osteoporosis

6. Biomarcadores

- Pacientes con actividad de Quitotriosidasa (genotipo normal o heterocigoto para duplicación de 24 pb). Descenso entre 40-70% de los valores basales durante los 12-24 meses
- Pacientes sin actividad de Quitotriosidasa monitorizar con niveles de CCL-18/PARC, descensos entre 30-50% de los valores basales

Apéndice 6: Cuestionario de Calidad de Vida SF-36 (Versión española 1.4 junio de 1999)**INSTRUCCIONES:**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

MARQUE UNA SOLA RESPUESTA**1. En general, usted diría que su salud es:**

- Excelente
- Muy buena
- Buena
- Regular
- Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- Mucho mejor ahora que hace un año
- Algo mejor ahora que hace un año
- Más o menos igual que hace un año
- Algo peor ahora que hace un año
- Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL**3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?**

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo?

- Sí, me limita mucho
- Sí, me limita un poco
- No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- Sí
- No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- Sí
- No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- Sí
- No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- Sí
- No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- Sí
- No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- No, ninguno
- Sí, muy poco
- Sí, un poco
- Sí, moderado
- Sí, mucho
- Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- Nada
- Un poco
- Regular
- Bastante
- Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces

- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió feliz?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió cansado?

- Siempre
- Casi siempre
- Muchas veces
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- Siempre
- Casi siempre
- Algunas veces
- Sólo alguna vez
- Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- Totalmente cierta
- Bastante cierta
- No lo sé
- Bastante falsa
- Totalmente falsa

Apéndice 7: Recomendaciones dietéticas para pacientes en tratamiento con miglustat

Durante las primeras semanas de tratamiento es importante seguir una dieta con bajo contenido en carbohidratos y disacáridos. A continuación se detallan las características de estos compuestos en algunos alimentos.

Frutas con BAJO contenido en sacarosa	Frutas con ALTO contenido en sacarosa
<ul style="list-style-type: none"> Olivas Aguacates Limonas, limas Fresas Frambuesas Peras Manzanas 	<ul style="list-style-type: none"> Dátiles Frutas secas Piña Mandarina Naranja Albaricoque Melocotón Sandía
	

Vegetales con BAJO contenido en almidón	Vegetales con ALTO contenido en almidón
<ul style="list-style-type: none"> espárragos endivias lechuga brócoli coliflor espinacas calabaza alcachofas apio cebollas pimientos berenjenas tomates 	<ul style="list-style-type: none"> chirimoyas patatas maíz
	<ul style="list-style-type: none"> Vegetales con ALTO contenido en azúcares remolacha zanahorias trigo guisantes boniatos 

Reducir alimentos que contengan:

cereales, avena, muesli,
pan de semillas
patates fritas, ganchitos
arroz, pasta, tallarines,
couscous, harinas, polenta
pastelería no azucarada

Evitar alimentos que contengan:

cereales azucarados.
barritas de cereal con alto
contenido de azúcar
frutas escarchadas, pan blanco
muffins, donuts, golosinas, tartas
chocolate

todo tipo de pastelería



Alimentos PERMITIDOS;

Carnes: pollo, ternera,
cerdo, buey
Pescados
Legumbres, lentejas
Batidos y barras de proteínas
Huevos, Tofu



nueces, semillas,
aguacates
margarina
aceite de oliva



Alimentos permitidos

Leche sin lactosa
Leche de soja
Batidos de leche de soja
Batidos de leche sin lactosa
Yogurt de soja sin azúcar
Queso



plus
**Sin
lactosa**

Alimentos prohibidos

Leche entera
Yogurt
Leche condensada
Queso de granja
Queso en crema
Cremas
Helados
Postres



Reducir alimentos que contengan

Jalea real
Mermelada
Nocilla, Miel
Chocolate
Chocolate con frutos secos
Edulcorantes artificiales



Tomar en pequeña
cantidad



Refrescos,
Té,
Café con poca leche y azúcar,
Alcohol en poca
Cantidad
Batidos

Evitar

Bebidas azucaradas
Zumos de fruta comerciales
Aquarius
Licores de frutas
Chocolate de taza

