



ACTUALIZACION GUIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Dra Pilar Giraldo

Presidenta de FEETEG

Índice

- 1.-¿Qué es la enfermedad de Gaucher?
- 2.-¿Cómo se sospecha la enfermedad?
- 3.-¿Cómo hacer un diagnóstico preciso?
- 4.-Biomarcadores en la enfermedad de Gaucher
- 5.-¿Qué hacer cuando se ha diagnosticado la enfermedad?
- 6.-Objetivos del tratamiento de la enfermedad de Gaucher
- 7.-Tratamiento enzimático sustitutivo
- 8.-Tratamiento por reducción de sustrato
- 9.-Otros tratamientos
- 10.-Recomendaciones

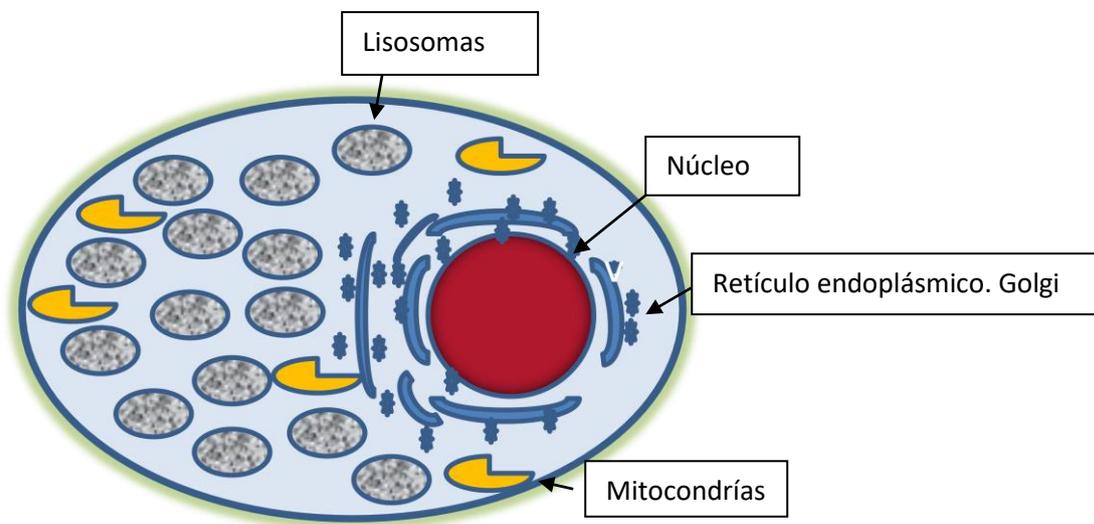
1.-¿Qué es la enfermedad de Gaucher?

La enfermedad de Gaucher es una enfermedad genética hereditaria que pertenece a un grupo de unas 60 enfermedades que se llaman enfermedades lisosomales .

Las enfermedades lisosomales se caracterizan por un defecto en la producción de unas proteínas (enzimas) que se fabrican en los lisosomas, que son estructuras internas a la célula, como pequeñas partículas en cuyo interior tiene lugar la separación de moléculas complejas de azúcar y grasa procedentes de la destrucción normal de las células de la sangre.

Cuando la producción de alguna de estas enzimas es defectuosa, se bloquea la degradación de las moléculas complejas que se acumulan en el interior de las células y da lugar a los síntomas de cada enfermedad. Figura 1.

Figura 1. Célula de acúmulo. Lisosomas cargados de material no degradado.

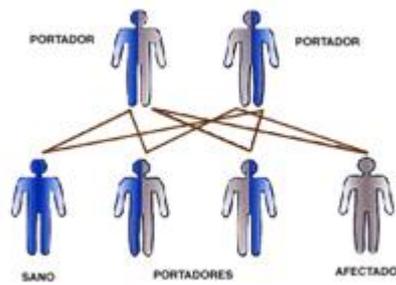


La enfermedad de Gaucher es una de las más frecuentes de este grupo y debe su nombre al médico francés Philippe Charles Ernest Gaucher que la describió por primera vez a finales del siglo XIX.

Sin embargo, hasta la segunda mitad del siglo pasado no se descubrieron las características propias de la enfermedad cuyo origen está en el defecto en el gen responsable de la producción de la enzima denominada β -glucosidasa ácida. Este gen está situado en el brazo largo del cromosoma 1 y contiene 11 partes (exones) que codifican una proteína de 497 aminoácidos. Cuando se produce una alteración en la secuencia de los aminoácidos da lugar a una enzima anormal con baja actividad.

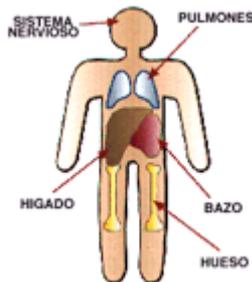
El defecto es hereditario y de acuerdo a las leyes de la herencia la transmisión es autosómica recesiva, es decir para que se produzca la enfermedad ambos progenitores han de ser portadores y tienen el riesgo de que el 25% de su descendencia herede el defecto de ambos. (Fig 2)

Figura 2. Herencia autosómica recesiva



Las moléculas de azúcar y grasa que no pueden degradar por completo los afectados, se acumulan con mayor o menor rapidez en los lisosomas produciendo un engrosamiento de los órganos que contienen las células con mas cantidad de lisosomas y que se llaman macrófagos. El aumento de tamaño de los órganos y la ocupación del interior de los huesos con el estímulo constante del sistema inmune contribuye al desarrollo de los síntomas generales de la enfermedad. Figura 3

Figura 3. Organos donde se acumula el complejo de glucosa+grasa que caracteriza a la enfermedad de Gaucher



Es una enfermedad de baja incidencia en la población general, la prevalencia varía de 1/50.000 a 1/100.000 habitantes. Y en algunas poblaciones como los judíos Ashkenazis la frecuencia es de 1/500 a 1/1000 pacientes afectados, no siendo entre ellos una enfermedad rara.

En España el Registro Español de Enfermedad de Gaucher (REEG), ha recogido desde 1993 los datos de 397 pacientes afectados, y mas de 1500 portadores pertenecientes a 285 familias. (www.feeteg.org)

La presencia de síntomas neurológicos condiciona a las variantes de los tipos 2 y 3 de la enfermedad de Gaucher.

2.-¿Cómo se sospecha la enfermedad?

La intensidad de los síntomas es variable, por este motivo algunos pacientes presentan signos de la enfermedad desde los primeros años de vida y en cambio cuando aparecen muy atenuados o apenas perceptibles la enfermedad puede diagnosticarse en la edad adulta o incluso pasar desapercibida a lo largo de la vida. Los síntomas más frecuentes son abdomen voluminoso por el aumento del tamaño de hígado y bazo, hemorragias o moraduras frecuentes y dolor en los huesos. En la sangre se puede observar anemia y bajas cifras de plaquetas.

Estos síntomas son comunes en otras muchas enfermedades por lo que requiere conocer la enfermedad y pensar en ella.

3.-¿Cómo hacer un diagnóstico preciso?

El diagnóstico exacto de la enfermedad se realiza determinando la actividad de la enzima β -glucosidasa ácida en sangre.

Actividad enzimática: se puede determinar en leucocitos obtenidos de sangre periférica, siempre frente a leucocitos control extraídos en las mismas condiciones y realizada la determinación en laboratorios especializados, acreditados y sometidos a las normas de calidad existentes. También se puede realizar en gotas de sangre sobre papel de filtro, pero para el diagnóstico de certeza se exige la determinación de la actividad enzimática en sangre .

Genético: el gen de la β -glucocerebrosidasa (GBA) situado en el brazo largo del cromosoma 1, puede ser estudiado por procedimientos simplificados para las dos mutaciones más frecuentes, responsables del 80% de los casos (N370S y L444P). Para identificar otras mutaciones poco frecuentes es necesario estudiar todas las letras del gen (secuenciar). En España se han identificado más de 76 diferentes mutaciones responsables de la enfermedad. El identificar la mutación que origina el defecto es importante para conocer a los portadores y apoyar el consejo genético .

4 . – Biomarcadores en la enfermedad de Gaucher

En la enfermedad de Gaucher se produce el incremento de algunos analitos en sangre que son indicadores indirectos de la enfermedad los mas utilizados y conocidos son: actividad quitotriosidasa, la citoquina CCL18/PARC, la concentración de Glucosilesfingosina (Liso-Gb1), la fosfatasa ácida no prostática, el enzima convertidor de la angiotensina (ECA), ferritina Los niveles de estos marcadores pueden estar muy elevados en el momento del diagnóstico y ayudan a orientarlo, así como son útiles para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

Quitotriosidasa

Enzima lisosomal producida por las células de Gaucher y que traduce el acúmulo total de material gluco-lipídico no degradado en el organismo. Esta aumentada entre 100 y 4000 veces en los pacientes sintomáticos y en menor proporción en los asintomáticos

Su utilidad como biomarcador está demostrada, pero hay que tener en cuenta que es necesario estudiar también el gen que la codifica, ya que el 6% de la población tiene una mutación en los dos alelos del gen y por tanto carecen de actividad quitotriosidasa, el 30% son heterocigotos y en ellos, la actividad de esta enzima esta reducida.

Es un indicador sensible del acúmulo celular y sus valores elevados orientan en el diagnóstico de la enfermedad.

También es indicador de respuesta, en los pacientes en tratamiento se utiliza como biomarcador de seguimiento, la valoración se ha realizar de forma individualizada determinando periódicamente cada 6 meses la actividad. En los pacientes sin tratamiento se utiliza como indicador de progresión.

El principal inconveniente de este marcador es que no refleja los cambios que se producen en determinados tejidos como el hueso y el SNC, por esta razón se buscan nuevos marcadores subrogados.

CCL18/PARC

Es una proteína producida por el macrófago y los linfocitos, se encuentra unas 30 veces mas elevada en los pacientes con enfermedad de Gaucher frente a sujetos sanos. La concentración en plasma se correlaciona con la actividad quitotriosidasa. Es una buena alternativa para seguimiento de los pacientes sin actividad quitotriosidasa, sin embargo requiere un proceso técnico algo mas laborioso y mas costoso.

Este marcador tampoco refleja los cambios que se producen en determinados tejidos como el hueso y el SNC.

Glucoesfingosina (Liso-Gb1)

Es uno de los compuestos de glucosa y grasa que se acumula en diferentes tejidos en los pacientes con la enfermedad de Gaucher. Es un marcador específico de la enfermedad y se correlaciona con la actividad quitotriosidasa y la citoquina CCL18/PARC en las determinaciones en sangre.

TRAP 5b

Las células de Gaucher producen cantidades importantes de fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP), la isoforma TRAP 5b es un marcador de actividad osteoclástica y se correlaciona con la resorción ósea. Se valora como marcador de enfermedad ósea, sin embargo, no se encuentra validado.

MIP1 β

Nuevo marcador relacionado con la enfermedad ósea, pendiente de validación

5.-¿Qué hacer cuando se diagnostica la enfermedad?

5.1.-Estudio basal del paciente con enfermedad de Gaucher

Historia clínica detallada, que incluya antecedentes familiares de enfermedades neurológicas

- Examen físico, aspecto de la piel (palidez, lesiones de depósito cutáneo, pinguécula). Tamaño de vísceras abdominales. Desviación en valgo de extremidades inferiores. Temblor. Sacadas. Hipoacusia.
- Examen neurológico, para determinar presencia o no de neuropatía. Alteraciones de coordinación o de la marcha. Evaluación de pares craneales. Reflejos. Test cognitivo.
- Examen neurofisiológico electroneurograma de nervios mediano, tibial y sural. Evaluación de la conducción motora y sensitiva, obteniendo valores de latencia, amplitud de la base de la onda y velocidad de conducción.
- Examen de función auditiva y potenciales evocados.
- En función de los hallazgos y a criterio del neurólogo se ampliará el estudio con EEG, SPECT, RM cerebral etc.)
- Pruebas de imagen, ultrasonografía abdominal, Rx simple de esqueleto, RM de médula ósea, Volúmenes hepático y esplénico. Densitometría ósea.
- Examen cardiológico. ECG. Ecocardiograma
- Encuesta de calidad de vida
- Analítica: Hemograma, Bioquímica elemental, perfil lipídico, perfil proteico, metabolismo del hierro, vitamina B12 y fólico
- Biomarcadores: Determinación de Quitotriosidasa, CCL-18 y otros .

Una vez completado el estudio, es posible establecer un perfil del grado de afectación de la enfermedad, clasificándola como leve, moderada o grave en función de los parámetros obtenidos y de acuerdo con las escalas de gravedad (S-MRI, BMB, DM3, GAU-SSI)

DS3 Score														
ÁREAS DE ENFERMEDAD	EVALUACIONES	PUNTAJACIÓN DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD										Puntuación de evaluación	Puntuación media del área	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10
ÓSEA (42% del total)	Lesiones líticas, necrosis avascular o fracturas patológicas	Ausentes/ninguna*								Presentes*			8	
	Dolor óseo/articular crónico	Sin dolor o con dolor muy leve		Dolor leve			Dolor moderado			Dolor agudo		Dolor extremo	10	
	*Crisis de dolor óseo en los últimos doce meses	0-1		≥2									2	8,0
	Infiltración de la médula ósea (puntuación BMB en RMN)	0-4 (leve)								5-8 (moderado)		9-16 (fuerte/agudo)	10	
	Densidad mineral ósea (puntuación DXA2 de la columna lumbar)	> -1		> -2 hasta ≤ -1								≤ -2	10	
HEMATOLÓGICA (30% del total)	Trombocitopenia	≥120 x 10 ⁹ /mm ³		21-119 x 10 ⁹ /mm ³			<20 x 10 ⁹ /mm ³						5	
	Sangrado	Sin sangrado o sangrado leve; hematomas		Moderado; sin transfusiones						Agudo; se necesita transfusión			8	6,0
	Anemia	>12 g/dl (hombres) >11 g/dl (mujeres)		8-12 g/dl (hombres) 8-11 g/dl (mujeres)			<8 g/dl						5	
VISCERAL (26% del total)	Esplenomegalia ¹ (volumen según MN)	≤5		>5 hasta ≤15			>15 o es plenosmegalia						5	
	Hepatomegalia ² (volumen según MN)	≤2,5		>2,5									2	5,0
	Enfermedad pulmonar relacionada con la Enfermedad de Gaucher	Ninguna								Alguna			8	
											Puntuación total DS3 de Gaucher	19,0		

MN: Múltiplos de normal. * Las lesiones líticas, la necrosis avascular o las fracturas patológicas deben evaluarse como "presentes" si se han producido en los últimos doce meses. La esplenomegalia y la hepatomegalia se medirán mediante: 1) RMN o TAC; 2) ultrasonido, o 3) exploración física, en este orden de preferencia, dependiendo de la tecnología disponible.

5.2 Estudio familiar

Se ha de realizar siempre para:

- 1.- Identificar otros casos
- 2.- Identificar a los portadores
- 3.- Tranquilizar a los familiares ya que el diagnóstico suele producir inquietud e incertidumbre.

5.3 ¿Cómo se identifica al portador?

La determinación de la actividad enzimática no resulta útil para conocer el estado de portador. Es indispensable una vez completado el estudio genético e identificadas las mutaciones responsables en el caso guía, estudiarlas en los familiares para identificar a los portadores.

5.4 ¿Los portadores padecerán la enfermedad?

NO, NUNCA.

Solamente, actúan como transmisores del defecto genético en su descendencia y en caso de emparejar con otro portador tienen un 25% de posibilidades de tener un hijo enfermo

5.5 Evaluación de la infiltración de médula ósea

En los pacientes en que se realiza un aspirado de médula ósea suelen visualizarse en el microscopio abundantes células espumosas muy características que se llaman células de Gaucher. Sin embargo pueden aparecer células muy parecidas en otras enfermedades (E de Niemann-Pick, enfermedades hematológicas, infecciones).

El acúmulo de células cargadas del material no degradado en la médula ósea, dentro de los huesos y las obstrucciones en los vasos sanguíneos internos del hueso suelen provocar las temidas complicaciones de la enfermedad

Para la correcta evaluación de la afectación ósea el mejor procedimiento es la Resonancia Magnética por su gran sensibilidad para diferenciar el contenido en grasa del agua de las células permite identificar la infiltración difusa o focal y detectar las complicaciones como crisis ósea, infartos o necrosis en los huesos. Los hallazgos siguiendo un protocolo se pueden cuantificar y obtener una puntuación en función de las áreas afectadas y de la intensidad de la infiltración.

Bone Marrow Burden Score (AMC)		
	Imágenes ponderadas en T1 y T2 de la columna lumbar	
	Intensidad de la señal	0-5
	Patrón de infiltración	0-3
	Total	0-8
	Imágenes ponderadas en T1 y T2 de los fémures	
	Intensidad de la señal	0-5
	Sitios afectados	0-3
	Total	0-8

Br J of Radiol. 2002; Supp1:A19-20



La respuesta al tratamiento en el hueso es más lenta e irregular, el contenido de la infiltración de la médula ósea condiciona que exista riesgo elevado de complicaciones esqueléticas. Por

ello es importante establecer el grado de infiltración inicial para tener un parámetro que permita evaluar la respuesta.

Existen varios sistemas de puntuación, en España seguimos el protocolo de estudio elaborado por el grupo de estudio de la FEETEG, examinando columna, pelvis y fémures y aplicando el score de valoración S-MRI que proporciona una valoración semicuantitativa de la infiltración medular desde 0 hasta un máximo posible de 32 puntos.

Esta medida permite comparar en los estudios posteriores los resultados del tratamiento de forma objetiva. La RM es una prueba inocua, puede realizarse periódicamente generalmente se hace una valoración con carácter anual para seguimiento de la respuesta al tratamiento. Se debe hacer también en caso de presentar dolor o sospecha de crisis ósea.

5.6. Evaluación de la densidad mineral ósea

En la enfermedad de Gaucher se producen toda una serie de sustancias que favorecen la inflamación y la pérdida de consistencia del hueso lo que contribuye al dolor que presentan los pacientes y a un mayor riesgo de sufrir fracturas.

La técnica de la densitometría (DEXA) se utiliza habitualmente en el estudio de la osteoporosis, mide la densidad mineral mediante una técnica radiológica que se aplica en columna lumbar y cuello de fémur y proporciona unas medidas llamadas Z-score y T-score, calculando la radiación absorbida por el tejido óseo y los tejidos blandos, permite conocer con exactitud el contenido mineral de los huesos explorados pero no evalúa la calidad del hueso. Los métodos periféricos por Absorciometría Fotónica Dual, permiten determinar densidad ósea en huesos periféricos utilizando ultrasonidos, además de su inocuidad y ser de fácil aplicación, se consigue obtener información cuantitativa de la estructura ósea determinando la velocidad del sonido, atenuación de la banda e índice de «stiffness» para la valoración del hueso cortical y trabecular.

5.7 Seguimiento del tamaño de hígado y bazo

La palpación abdominal permite hacer una valoración aproximada del tamaño de hígado y bazo. La medida mas exacta del volumen visceral se consigue mediante la Resonancia Magnética. Es el procedimiento por el que se obtiene una imagen tridimensional, y calcular el volumen para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Hay que tener en cuenta que los valores han de ser interpretados de forma individual y en función del peso tanto en niños como en adultos.

Se estima que el volumen normal hepático es del 2,2-3,5% del peso corporal y el del bazo del 0,2-0,3% del peso corporal.

Es conveniente realizar la exploración al diagnóstico y después anualmente a la vez que se realiza la valoración de la médula ósea.

También se puede realizar seguimiento mediante ultrasonografía aunque la técnica no permite hacer una valoración adecuada de los volúmenes de hígado y bazo proporciona información acerca de la estructura.

5.8 Ecocardiograma Doppler

Debe realizarse al diagnóstico y cada 4-5 años, o según el criterio del médico que realiza el seguimiento si hay riesgo de desarrollar complicaciones cardiacas o hipertensión pulmonar.

6.-Objetivos del Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher

- Eliminar los síntomas de la enfermedad
- Normalizar el crecimiento y desarrollo en los niños

- Eliminar el dolor óseo
- Normalizar los recuentos sanguíneos
- Prevenir manifestaciones hemorrágicas
- Reducir el tamaño del hígado y del bazo
- Evitar la extirpación del bazo
- Reducir la infiltración de la médula ósea y evitar las complicaciones
- Mejorar la densidad ósea
- Mejorar la calidad de vida del paciente

7.-Tratamiento Enzimático Sustitutivo (TES)

La enfermedad de Gaucher no dispone de un tratamiento curativo sin embargo existen varios tratamientos que resultan eficaces y seguros a largo plazo La enfermedad de Gaucher fue la primera enfermedad de depósito lisosomal en la que se aplicó un tratamiento enzimático sustitutivo. Consiste en administrar periódicamente al menos durante 1 hora una enzima similar a la natural obtenida de diversas fuentes por vía intravenosa cada dos semanas a dosis entre 15 a 60 unidades/kg

ALGLUCERASA (Ceredase®) enzima modificada obtenida de placentas humanas, se comercializó en 1991.

IMIGLUCERASA (Cerezyme®) enzima recombinante obtenida en cultivo de células de ovario de hamster chino (CHO) Se aplica desde 1994. Ya se dispone de experiencia de más de 20 años en su utilización.

VELAGLUCERASA ALFA [VPRIV®], enzima recombinante obtenida en cultivo de fibroblastos humanos, comercializada desde 2009.

TALIGLUCERASA ALFA [ELELYSO®], obtenida en células vegetales de zanahoria, utilizada ampliamente desde 2011 aunque hasta el momento no ha sido aprobada en Europa.

BIOSIMILAR DE IMIGLUCERASA (Abcertin®), desarrollado igualmente en células CHO, se ha comprobado en un número limitado de pacientes su eficacia y seguridad comparado con imiglucerasa

La respuesta se produce de forma mayoritaria a partir de los 6 meses del inicio del tratamiento hasta conseguir alcanzar los objetivos terapéuticos en 1 ó 2 y la estabilidad o enfermedad mínimamente activa generalmente a los 4-5 años.

El tratamiento es generalmente bien tolerado y las reacciones adversas son muy poco frecuentes y de carácter leve, algunos pacientes experimentan dolor de cabeza el día de la infusión. El TES puede inducir ganancia de peso (10%) y resistencia a la insulina (8%). La aplicación del TES en cientos de pacientes durante el embarazo asegura el mejor curso del mismo, parto y puerperio

Sin embargo el TES no resuelve algunas complicaciones de la enfermedad como la afectación pulmonar, o la prevención de complicaciones neurológicas ya que la enzima no puede llegar al cerebro y por tanto no tiene actividad en las lesiones neurológicas de los tipos 2 y 3 de la

enfermedad y tampoco previene la aparición de Enfermedad de Parkinson y otras complicaciones.

Efectos adversos más comunes del Tratamiento enzimático sustitutivo (TES)

- Dolor en el lugar de inyección
- Anticuerpos anti-enzima, aparecen aproximadamente hasta en el 15% de los sujetos en tratamiento con imiglucerasa, y 2-3% en los tratados con velaglucerasa, no son neutralizantes. Se permite la premedicación con esteroides.
- Reacciones alérgicas
- Dolor de cabeza de mediana intensidad, fiebre, hormigueos en extremidades, taquicardia, enrojecimiento cutáneo, hipotensión
- Síntomas respiratorios frecuentes durante o después de la infusión, náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal, urticaria, angioedema, picores, dolor en articulaciones.

Tratamiento por Reducción de Sustrato (TRS)

El tratamiento por reducción de sustrato representa una alternativa terapéutica oral que actúa disminuyendo la síntesis del complejo glucosa-grasa por inhibir en un paso anterior en esa vía metabólica a otra enzima que se llama glucosilceramida sintasa. Al producirse una menor cantidad del complejo en los lisosomas la propia actividad del paciente es capaz de metabolizar el sustrato. Las terapias por reducción de sustrato comercializadas son: MIGLUSTAT (Zavesca®), disponible desde 2004, es una molécula de pequeño tamaño, un iminoazúcar, eficaz por vía oral y capaz de acceder a lugares poco accesibles a las enzimas terapéuticas como el hueso ó el sistema nervioso central (SNC). está aprobada en Europa como tratamiento de segunda línea para pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, que no quieren o no pueden recibir TES.

El tratamiento con Miglustat a dosis de 100 mg cada 8 h. ha demostrado reducir el volumen del hígado y bazo y su eficacia puede considerarse comparable a la obtenida con TES en pacientes con el mismo grado de intensidad de la enfermedad, como se refiere en varios estudios publicados. También está en indicación para pacientes niños o adultos con enfermedad de Niemann-Pick C

En la experiencia del estudio ZAGAL en 63 pacientes españoles tratados con miglustat 100 mg t.i.d. en práctica clínica habitual, con 12 años de seguimiento. La mayoría de los pacientes [74,4%] manifestaban una reducción general del dolor óseo crónico. La evaluación de la infiltración medular mediante la escala S-MRI mostraba una puntuación media (extremos) en el momento basal de 9,6 puntos (0-25) y a los 2 años de tratamiento la media de infiltración se redujo a 7,2 puntos (0-21)($p = 0,042$). La valoración de la densidad mineral ósea cuantificada por ultrasonido en el hueso calcáneo en un total de 24 pacientes que recibieron miglustat durante ≥ 2 años (siete pacientes sin tratamiento previo y 17 pacientes previamente tratados con remplazamiento enzimático) indicaron incremento estadísticamente significativo tanto en la medida de la cantidad de energía mecánica transmitida por el hueso (BUA) ($p=0.04$) como el T/Z score ($p<0.01$).

Efectos adversos más comunes del tratamiento con miglustat)

- Alteraciones gastrointestinales debidas al efecto inhibitor sobre las disacaridasas intestinales (tipo intolerancia a lactosa). Se previenen y resuelven ajustando la dieta, la recomendación es hacer una alimentación pobre en lactosa y carbohidratos (ver anexo) durante las primeras semanas y después ajustar según tolerancia individual .

- Es la complicación más frecuente y molesta. Aparece hasta en el 40% de los pacientes. Mejora en el 85% de los casos en un tiempo medio de 3 meses .
- Pérdida de peso, se produce con frecuencia durante el primer año y después se recupera.
- Temblor fino en manos aparece en el 10% de los pacientes y es similar al que induce la cafeína, no interfiere con la actividad normal. Profilaxis: puede administrarse vitamina B6 en caso de aparición de temblor.

Desde 2015 existe un preparado genérico de miglustat

ELIGLUSTAT (Cerdelga®), es otro inhibidor de sustrato potente y selectivo que ha sido aprobado en Europa en 2015 como tratamiento oral de primera línea para adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1. Este inhibidor es una molécula similar a la fracción grasa del sustrato y utiliza una vía común a muchos fármacos para su procesamiento en el hígado (citocromo). Es necesario conocer el genotipo de metabolizador del citocromo CYP2D6 para poder individualizar la dosis en cada paciente, los metabolizadores rápidos o intermedios requieren tomar 84 mg cada 12 h mientras que los metabolizadores lentos solamente precisan una dosis única de 84 mg/día. Los ultrarápidos no pueden utilizar este tipo de tratamiento.

Es un inhibidor de sustrato más potente que miglustat in vitro. No produce efectos adversos gastrointestinales. No produce temblor.

El tratamiento con Eliglustat se ha de tomar siempre a la misma hora, no interfiere con los alimentos excepto aquellos que pueden interferir con la absorción del fármaco como el pomelo, granada y naranja amarga y el tratamiento ha de ser controlado por un médico que conozca bien las interferencias del fármaco con otros productos que utilizan la misma vía metabólica y pueden ocasionar interferencias.

Precaución en pacientes con enfermedades del hígado, corazón, problemas neuro-psiquiátricos, porque los fármacos que se utilizan en estas enfermedades pueden interferir. Hay una larga lista de fármacos y siempre se ha de consultar cuando se introduce algún nuevo fármaco o producto de parafarmacia

10.6 Otros Tratamientos

Se está investigando en otras formas alternativas de tratamiento Los ensayos realizados con terapia génica no han producido los efectos esperados y por el momento los avances en esta línea son escasos, sin embargo las nuevas aproximaciones tecnológicas permiten introducir el concepto TRS genético (gSRT), que se basa en el uso de tecnologías de degradación de ARN (ARN de interferencia y oligonucleótidos antisentido monocatenarios) para potenciar la reducción eficiente del sustrato disminuyendo su tasa de síntesis.(22)

Entre otras ventajas, este tipo de enfoque probablemente permitiría la creación de mezclas multifuncionales, ya que diferentes enfermedades comparten los mismos sustratos acumulados. Por lo tanto, en lugar de un enfoque de "un compuesto a una enfermedad", la gSRT puede facilitar el camino para una era de "un compuesto para tratar varias

enfermedades", reduciendo los costos de terapia y aumentando el número de pacientes con opciones terapéuticas disponibles.

Recomendaciones

- Aplicar tratamientos personalizados, según las características individuales del paciente. Siguiendo los protocolos acreditados por los grupos de estudio de la Enfermedad de Gaucher con experiencia reconocida y no influenciados por intereses extramédicos.
- Tener en cuenta que hasta un 20% de los pacientes son asintomáticos y no van a requerir tratamiento a lo largo de su vida.
- Es imprescindible hacer un estudio detallado para conocer el índice de gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico..
- Si al diagnóstico el paciente es un niño ó un adulto con importantes visceromegalias o infiltración ósea extensa o dolor óseo intenso, la mejor opción de tratamiento será enzima sustitutiva a dosis de 60U/k hasta estabilizar la enfermedad, después de una cuidadosa evaluación tras 2-3 años de tratamiento se puede plantear otra estrategia.
- Si en el momento del diagnóstico el paciente es un adulto con signos leves o moderados de la enfermedad en función de la sintomatología y las características individuales puede ser tributario de tratamiento oral con inhibidor de sustrato.
- Una vez alcanzada respuesta y estabilidad de la enfermedad con TES, se puede replantear la situación de forma individualizada y en caso de cumplir los criterios de indicación utilizar como alternativa el tratamiento oral por reducción de sustrato.
- En el caso de que tras tratamiento enzimático sustitutivo prolongado y a dosis escaladas no se consiga alcanzar los objetivos terapéuticos será necesario plantear otra estrategia de tratamiento y considerar la asociación de tratamiento enzimático y tratamiento con inhibidor de sustrato para potenciar la acción.
- En el caso de aparición de algún síntoma neurológico en un paciente clasificado como de tipo 1, realizar un cuidadoso examen que incluya valoración neurofisiológica, potenciales evocados etc., y replantear diagnóstico y estrategia terapéutica siguiendo los protocolos establecidos para esta situación.

El tratamiento de la enfermedad de Gaucher debe ser instaurado y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el tratamiento de la misma.

La FEETEG dispone de una experiencia de más de 20 años en el diagnóstico, evaluación clínica y diseño de protocolos terapéuticos aplicables a los pacientes con diferentes grados de enfermedad. Siendo Centro Reconocido como de Referencia para la Enfermedad de Gaucher por el Gobierno de Aragón, así mismo dispone de la acreditación de calidad Norma ISO-9001-2000 para tal fin. <http://www.feeteg.org>

Para mas información se puede consultar:

ORPHANET

<https://www.orpha.net/data/patho/Pro/es/GuiaSyndromeGaucher.pdf>

Pastores GM & Hughes DA. Gaucher Disease. *GeneReviews*. 2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1269/>.

Sidransky, E. Gaucher Disease. *Medscape Reference*. 2016; <http://emedicine.medscape.com/article/944157-overview>.

Learning about Gaucher disease. *National Genome Research Institute*. 2012; <https://www.genome.gov/25521505/learning-about-gaucher-disease/>.