

The logo for Facts & Research, featuring a large, stylized ampersand (&) in a light blue color. The word "Facts" is written in a serif font, partially overlapping the top of the ampersand, and the word "Research" is written in a similar serif font, overlapping the bottom of the ampersand. A registered trademark symbol (®) is located to the right of "Research".

Facts
& Research®

ISSN: 2013-6943

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher

© Editorial Glosa, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio, incluyendo las fotocopias o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin la autorización por escrito del titular de los derechos.

Avinguda de Francesc Cambó, 21, 5.ª planta - 08003 Barcelona
Teléfonos: 932 684 946 / 932 683 605 - Telefax: 932 684 923
www.editorialglosa.es

ISSN: 2013-6943

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher, de septiembre de 2012, es el número 79 de la colección *Facts & Research*®.

Depósito legal: B 25.933-2012

Soporte válido

Los resúmenes que presentamos en este documento han sido elaborados por profesionales médicos a partir de los artículos originales, y recogen la información más relevante de los mismos. Estos textos no son la traducción del resumen que el lector puede encontrar en los artículos originales.

Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente ficha técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes. Cualquier producto mencionado deberá ser estrictamente prescrito y utilizado de acuerdo con la ficha técnica autorizada del producto en España.

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher

Vicente Giner Galvañ

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Verge dels Lliris. Alcoi (Alacant).

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher

Índice

| | |
|---|-----------|
| Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher Vicente Giner Galvañ | 5 |
| Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher: resultados de una encuesta epidemiológica en España Pérez-Calvo JI, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira J, Pocoví M. Co-morbidity in Gaucher's disease: results of a nationwide enquiry in Spain. Eur J Med Res. 2000;5:231-5. | 9 |
| Esperanza de vida en la enfermedad de Gaucher tipo 1 Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, vom Dahl S. Life expectancy in Gaucher disease type 1. Am J Hematol. 2008;83:896-900. | 10 |
| Asociación entre la enfermedad de Gaucher tipo 1, un trastorno de depósito de glucoesfingolípidos, y la resistencia insulínica Langeveld M, Ghauharali KJM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JEM, Hollak CEM, Aerts JM, Serlie MJ. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:845-51. | 11 |

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher

Vicente Giner Galvañ

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna. Hospital Verge dels Liris. Alcoi (Alacant).

La enfermedad de Gaucher ha experimentado cambios que, de la mano de la reciente consecución de distintos tratamientos farmacológicos efectivos, han modificado la forma de ver la enfermedad. Así, de la concepción que nos refiere que las manifestaciones de la enfermedad son consecuencia directa del depósito de β -glucosilceramida (β GC), hemos pasado a otra más «sistémica», donde el macrófago activado por el depósito es iniciador de una cascada inflamatoria global. Baste recordar que la acumulación de β GC apenas justifica el 2% de la esplenomegalia detectable en esta enfermedad¹. Por otro lado, y de forma análoga a lo acontecido en su día con la diabetes y la insulinoaterapia, o más recientemente con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los antirretrovirales, el advenimiento de fármacos efectivos para la enfermedad de Gaucher está desplazando el interés en evitar el dolor y la esplenectomía como objetivos casi únicos, por el interés acerca de potenciales comorbilidades asociadas a la cronificación de la enfermedad.

Pérez-Calvo et al.² hallan que de forma significativa los pacientes españoles con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG1) presentan un riesgo de padecer otras enfermedades entre cuatro y diez veces superiores al de sus familiares portadores y sanos, respectivamente, sobre todo neoplasias hematológicas y enfermedad de Parkinson. Analizaron la prevalencia de demencia, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular isquémico, cardiopatía isquémica, valvulopatía cardíaca no reumática, cáncer, fibrosis pulmonar, tuberculosis, litiasis biliar y esquizofrenia, que presentaron una prevalencia de un 25% en comparación con el 8 y 3% de portadores y familiares sanos. El pequeño tamaño de la muestra (67 enfermos, 132 portadores y 59 familiares sanos) no permite establecer conclusiones claras, planteando si es simple coincidencia. A favor de ello destacan los autores que, si bien los portadores sanos muestran defectos funcionales en sus macró-

fagos respecto de los no portadores, no presentaron mayor comorbilidad. No obstante, publicaciones recientes apuntan a que probablemente la relación no sea simplemente casual.

Aunque aún de forma no definitiva, se ha relacionado la EG1 con un riesgo entre 6 y 50 veces mayor de desarrollar mieloma múltiple, especialmente en portadores del alelo N370S (Asn³⁷⁰→Ser). Otras neoplasias que se han relacionado son leucemia linfocítica y mielocítica crónicas, leucemia aguda, linfomas B y T, enfermedad de Hodgkin, glioblastoma multiforme, disgerminoma, cáncer de pulmón, hepatocarcinoma y cáncer óseo. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar la asociación. El más obvio sería consecuencia del depósito de glucocerebrósido, que provocaría secundariamente activación del macrófago y estimulación crónica del sistema inmunológico cuya consecuencia sería la proliferación aumentada de linfocitos y alteraciones en el sistema de detección y supresión de células tumorales. Se ha propuesto también que la incapacidad de las formas mutantes de la β -glucocerebrosidasa de pasar del retículo endoplásmico a los lisosomas provocaría acumulaciones de material proteico en el primero que llevaría a alteraciones en la señalización celular, presentación antigénica y supervivencia celular³. Por otro lado, el grupo de Zimran⁴ aboga por la administración de la mínima dosis de preparados enzimáticos, ya que las dosis elevadas disminuirían la síntesis de enzima natural, perdiéndose sus efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.

Numerosos estudios han relacionado mutaciones del gen de la β -glucocerebrosidasa con el riesgo de desarrollar enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy, enfermedades integradas en el conjunto de las denominadas sinucleinopatías, entidades neurodegenerativas caracterizadas por depósitos intracelulares de α -sinucleína. No está claro de qué forma se relacionarían mutaciones del gen de la

β -glucocerebrosidasa con estas entidades; una posibilidad sería la pérdida de la capacidad de los lisosomas para destruir y evitar el depósito de α -sinucleína⁵.

Por último, los datos del trabajo de Pérez-Calvo et al.² coinciden con los recientemente publicados por el grupo de Taddei⁶ que demuestran en pacientes con EG1 una prevalencia de colelitiasis cinco veces superior respecto de la población general. El análisis de la bilis demuestra que se trata de litiasis compuestas por sales de colesterol, lo que los autores explican por la posible existencia de un incremento del transporte reverso del colesterol incrementado en la enfermedad de Gaucher. Otra posibilidad sería encuadrar la litiasis biliar de colesterol en el contexto de un estado de resistencia insulínica asociada a la enfermedad de Gaucher como consecuencia del depósito del glucoesfingolípido GM3 en el receptor de insulina⁷.

Vemos, por tanto, que existen datos suficientes que apuntan a la existencia de comorbilidad más allá de la tradicionalmente aceptada en la EG1, si bien el grado de evidencia es bajo por el pequeño tamaño muestral de las publicaciones. Una estrategia para minimizar esta ausencia de potencia estadística es emplear parámetros «duros», y dentro de ellos, la mortalidad. En este contexto se enclava la publicación de Weinreb⁸, que analiza la esperanza de vida de 2876 pacientes con EG1 (más del 85% tratados durante 5-6 años con alglucerasa o imiglucerasa) procedentes del *Gaucher Registry* del International Collaborative Gaucher Group. Hubo 102 muertes tras un seguimiento de 13 509 pacientes/año, estableciéndose una esperanza de vida 9 años menor para los pacientes con enfermedad de Gaucher (68 frente a 77 años), diferencia mayor para pacientes esplenectomizados (64 frente a 72 años en no esplenectomizados). Si bien las causas de mortalidad más frecuentes fueron cardiovasculares y neoplásicas (tabla 1), sólo las primeras redujeron la expectativa de vida de forma significativa. Así, las muertes cerebrovasculares fueron más del doble en pacientes con EG1 que en la población general estadounidense (13 frente a 6%) y de aparición más temprana (58 frente a 81 años para muerte cardiovascular global, y 64 frente a 82 años para muerte cerebrovascular).

Lejos de estar establecidos, son varios los mecanismos a través de los cuales la EG1 podría favorecer los episodios

Tabla 1. Causas de mortalidad en la enfermedad de Gaucher tipo 1 según el estudio de Weinreb et al.⁸

| Causa | n | Edad muerte (años)* |
|--|------------|---------------------|
| Neoplasias | 17 | 72 (63, 74) |
| Mieloma múltiple | 2 | |
| No hematológicas | 10 | |
| Hematológicas distintas del mieloma múltiple | 5 | |
| Cardiovascular | 11 | 58 (37, 85) |
| Cardiopatía isquémica | 2 | |
| Otras causas cardiovasculares | 7 | |
| Hipertensión pulmonar | 2 | |
| Cerebrovascular | 8 | 64 (51, 77) |
| Hemorrágica | 2 | |
| Otras | 6 | |
| Enfermedades neurológicas | 5 | 67 (63, 89) |
| Enfermedades hepáticas | 4 | 48 (36, 74) |
| Enfermedades infecciosas | 4 | 65 (61, 69) |
| Enfermedad respiratoria crónica | 2 | 82 (77, 88) |
| Accidente | 1 | 19 (19, 19) |
| Otras** | 11 | 68 (14, 77) |
| No informada | 39 | 54 (42, 73) |
| Total | 102 | 61 (44, 75) |

* Valores expresados como media (percentil 25, percentil 75).

** Incluye hemorragia intraabdominal, fallo multiorgánico, edema pulmonar, pancitopenia, fallo renal, deshidratación y complicaciones de trasplante de médula ósea o cirugía coronaria.

cardiovasculares. Una primera opción es que, de forma análoga a lo que acontece en los macrófagos de la pared arterial en la aterosclerosis, en los pacientes con enfermedad de Gaucher existiría depósito endotelial de glucocerebrósidos. Sin embargo, no se ha evidenciado la existencia de estos depósitos, lo que plantea la posibilidad de una hiperactivación macrofágica secundaria al depósito, con la consecuente liberación de intermediarios inflamatorios que actuarían a distancia sobre el endotelio¹. Otra posibilidad pasaría porque la EG1 favoreciese el desarrollo de factores

de riesgo cardiometabólico (RCM). A favor de ello contamos con estudios como el seleccionado de Langeveld et al.⁷. Éste muestra una mayor resistencia insulínica en los pacientes con EG1 respecto de los controles sanos, y como expresión de ella, una disminución en la capacidad para inhibir la síntesis de ácidos grasos libres por la insulina, hallazgo común en la resistencia insulínica asociada a la obesidad y de demostrado efecto cardiovascular lesivo. Nuevamente el mecanismo fisiopatológico dista de estar claro; no obstante, una posibilidad es la de inducción de la disfunción del receptor de insulina por el depósito de GM3, un glucoesfingolípido cuya síntesis estaría incrementada como consecuencia del acúmulo de glucosilceramida. Hallazgo igualmente compatible con la existencia de un estado de resistencia insulínica en la EG1 es entre otros la demostración de niveles disminuidos de leptina respecto de controles sanos⁹.

Desde hace años se ha asociado la EG1 con alteraciones del perfil lipídico, de tal manera que los pacientes antes de ser tratados presentan bajas concentraciones de colesterol, tanto unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) como, sobre todo, de alta densidad (HDL). Más específicamente, se sabe que las concentraciones plasmáticas de apolipoproteína A (apoA) y B (apoB) son un 50% menores que las de la población general, mientras que las de apolipoproteína E (apoE) están incrementadas un 30%¹⁰. No se sabe exactamente cuál es la patogenia, aunque se supone que un incremento de apoE como consecuencia de la hiperactivación macrofágica llevaría a un incremento del catabolismo de apoA y apoB. Existe relación entre la cuantía de la alteración y los marcadores de actividad de la enfermedad de Gaucher, lo que apuntaría a ésta como responsable etiológico, a favor de lo cual iría además la elevación de los niveles de HDL y disminución de apoE con el tratamiento enzimático sustitutivo¹⁰. A este respecto apenas existen estudios comparativos entre estrategias terapéuticas, si bien en 26 pacientes con EG1 (10 *naïve* y 16 previamente tratados con enzima) se demostró un efecto sobre perfil lipídico beneficioso comparable con miglustat. Interesante fue comprobar que el uso de miglustat, tanto en *naïve* como previamente tratados, se asociaba a reducción de los valores plasmáticos de proteína C reactiva ultrasensible, marcador de RCM reconocido, especulando los auto-

res con la posibilidad de que la enzima pudiera estar provocando un estímulo inflamatorio antigénico sistémico¹⁰.

Algunos autores ponen en duda el impacto real del incremento de factores de RCM en la enfermedad de Gaucher, basándose el principal de estos autores en los resultados de un estudio donde no se aprecian diferencias con la población general ni en portadores sanos cuando se valora el grosor íntima/media (GIM) carotídeo¹¹. Pero no olvidemos el pequeño tamaño muestral (40 sujetos por grupo), las limitaciones intrínsecas a la estimación e interpretación del GIM, así como el bajo RCM global de la muestra analizada. En la misma línea argumental, cabría interpretar los cambios asociados a tratamiento específico para la enfermedad de Gaucher sobre peso y perfiles lipídico e hidrocarbonado como marcadores de control de la EG, de forma análoga a lo que acontece en la infección por el VIH, donde la mejoría del perfil lipídico y la elevación tensional con el inicio del tratamiento antirretroviral parecen ser más que marcadores de riesgo, indicadores de mejora del estado general¹². Así, la tasa de sobrepeso en pacientes con EG1 no tratada es inferior a la de la población general, lo cual se relaciona con un metabolismo basal incrementado del orden del 24-44% que se normaliza con el tratamiento enzimático. En paralelo se asiste a un incremento de la prevalencia de diabetes. Sin embargo, las tasas de sobrepeso y de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) simplemente se igualan a las de la población general¹³. También cabe la posibilidad de que el incremento del RCM derive de su infravaloración, a favor de lo cual están los datos de la encuesta a 86 facultativos españoles responsables de pacientes con enfermedad de Gaucher denominada *Encuesta de opinión sobre la realidad de la enfermedad de Gaucher en 2010*, en la que se observa que, a pesar de que del orden del 50-60% de pacientes eran portadores de hipercolesterolemia y/o enfermedad cardiovascular, el 92% de los encuestados afirmaba que sus pacientes no tomaban hipolipemiantes (datos internos Actelion Pharmaceuticals España S.L.).

Podemos concluir que, estando a nuestro alcance tratamientos efectivos para el control de la mayoría de aspectos de la enfermedad de Gaucher, **debemos empezar a pensar en los efectos sistémicos de una enfermedad inflamatoria que, entre otros, podría estar exponiendo a la población afectada a un RCM probablemente incrementado**, cuyo sig-

nificado y manejo necesitan del desarrollo de estudios de suficiente potencia estadística y cuyos resultados podrían llegar a condicionar la estrategia terapéutica específica de la enfermedad de Gaucher. Sirva como ejemplo el potencial insulinosensibilizador de los iminoazúcares por su capacidad inhibitoria de la absorción gastrointestinal y renal de glucosa¹⁴.

Bibliografía

1. Cox TM, Cachón-González MB. The cellular pathology of lysosomal diseases. *J Pathol.* 2012;226:241-54.
2. Pérez-Calvo JI, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira J, Poci M. Co-morbidity in Gaucher's disease: results of a nationwide enquiry in Spain. *Eur J Med Res.* 2000;5:231-5.
3. Choy FY, Campbell TN. Gaucher disease and cancer: concept and controversy. *Int J Cell Biol.* 2011;2011:150450.
4. Zimran A, Ilan Y, Elstein D. Enzyme replacement therapy for mild patients with Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2009;84:202-4.
5. Campbell TN, Choy FY. Gaucher disease and the synucleinopathies: refining the relationship. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:12.
6. Taddei TH, Dziura J, Chen S, Yang R, Hyogo H, Sullards C, et al. High incidence of cholesterol gallstone disease in type I Gaucher disease: characterizing the biliary phenotype of type I Gaucher disease. *J Inher Metab Dis.* 2010;33:291-300.
7. Langeveld M, Ghauharali KJM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JEM, Hollak CEM, et al. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:845-51.
8. Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, et al. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008;83:896-900.
9. Ghauharali-van der Vlugt K, Langeveld M, Poppema A, Kuiper S, Hollak CEM, Aerts JM, et al. Prominent increase in plasma ganglioside GM3 is associated with clinical manifestations of type I Gaucher disease. *Clin Chim Acta.* 2008;389:109-13.
10. Puzo J, Alfonso P, Irun P, Gervas J, Poci M, Giraldo P. Changes in the atherogenic profile of patients with type I Gaucher disease after miglustat therapy. *Atherosclerosis.* 2010;209:515-9.
11. De Fost M, Langeveld M, Franssen R, Hutten BA, Groener JE, de Groot E, et al. Low HDL cholesterol levels in type I Gaucher disease do not lead to an increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2009;204:267-72.
12. Giner V. Conducta ante el hipertenso con infección por el VIH. En: Coca A, Aranda P, Redón J, editores. *Manejo del paciente hipertenso en la práctica clínica.* 1.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009. p. 295-302.
13. Langeveld M, de Fost M, Aerts JMFG, Sauerwein HP, Hollak CEM. Overweight, insulin resistance and type II diabetes in type I Gaucher disease patients in relation to enzyme replacement therapy. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;40:428-32.
14. Voss AA, Díez-Sampedro A, Hirayama BA, Loo DDF, Wright EM. Imino sugars are potent agonists of the human glucose sensor SGLT3. *Mol Pharm.* 2007;71:628-34.

Comorbilidad en la enfermedad de Gaucher: resultados de una encuesta epidemiológica en España

J.I. Pérez-Calvo¹, M. Bernal², P. Giraldo³, M.A. Torralba¹, J. Civeira³ y M. Pocoví⁴

¹Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

²Departamento de Epidemiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

³Departamento de Medicina Interna y Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

⁴Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular. Facultad de Ciencias. Universidad de Zaragoza.

En esta encuesta epidemiológica se entrevistó a 370 sujetos de 79 familias pertenecientes al Registro Español de la Enfermedad de Gaucher, de la que se obtuvo información evaluable de 258 individuos procedentes de 45 familias distintas.

El objetivo fue evaluar si las personas portadoras de mutaciones en el gen de la glucocerebrosidasa relacionadas con la enfermedad de Gaucher (132) y pacientes con enfermedad de Gaucher (67) presentaban un riesgo mayor que la población sana no portadora (59) de padecer otras enfermedades como demencia, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular isquémico, cardiopatía isquémica, valvulopatía no reumática, cáncer, fibrosis pulmonar, tuberculosis, litiasis biliar y esquizofrenia.

Como grupo, los pacientes con enfermedad de Gaucher mostraron un mayor riesgo relativo de padecer otras enfermedades, en comparación con los portadores y las personas sanas (véase tabla), especialmente si se trataba de mujeres. Entre las enfermedades relacionadas, el cáncer pareció ser el que tenía una asociación más estrecha con la enfermedad de Gaucher, especialmente las neoplasias hematológicas, mientras que, en la enfermedad de Parkinson, la asociación fue menor, aunque nada despreciable si se tiene en cuenta que es un trastorno frecuente en la población general. Sin embargo, debido al tamaño de la muestra, no fue posible calcular el riesgo relativo de cada enfermedad individualmente, aunque se estimó que **el riesgo de padecer otras enfermedades en los pacientes con enfermedad de Gaucher era 10 veces superior que para sus familiares sanos, y prácticamente cuatro veces mayor que para sus familiares portadores.**

En conclusión, los resultados de este estudio sugieren un mayor riesgo de padecer otras enfermedades y manifestaciones más allá de las tradicionalmente asociadas en los pacientes con enfermedad de Gaucher, sobre todo si son mujeres, si bien se desconocen los mecanismos de estas asociaciones, siendo necesarios más estudios para llegar a dilucidar esta hipotética relación.

Riesgo relativo de padecer cualquier enfermedad en función de presentar la enfermedad de Gaucher.

| | Riesgo relativo | Intervalo de confianza del 95 % | Valor p |
|--------------------------------------|-----------------|---------------------------------|---------|
| Pacientes frente a familiares sanos | 9,69 | 2,00-63,99 | 0,0006 |
| Pacientes frente a portadores | 3,74 | 1,53-9,27 | 0,001 |
| Portadores frente a familiares sanos | 2,59 | 0,52-12,50 | 0,21 |

Pérez-Calvo JI, Bernal M, Giraldo P, Torralba MA, Civeira J, Pocoví M. Co-morbidity in Gaucher's disease: results of a nationwide enquiry in Spain. Eur J Med Res. 2000;5:231-5.

Am J Hematol. 2008;83:896-900.

Esperanza de vida en la enfermedad de Gaucher tipo 1

N.J. Weinreb¹, P. Deegan², K.A. Kacena³, P. Mistry⁴, G.M. Pastores⁵, P. Velentgas³ y S. vom Dahl⁶

¹University Research Foundation for Lysosomal Storage Diseases. Coral Springs. Florida. EE.UU.

²Addenbrooke's Hospital. Cambridge. Reino Unido.

³Biostatistics. Genzyme Corporation. Cambridge. Massachusetts. EE.UU.

⁴Yale University School of Medicine. New Haven. Connecticut. EE.UU.

⁵Departments of Neurology and Pediatrics. New York University School of Medicine. New York. EE.UU.

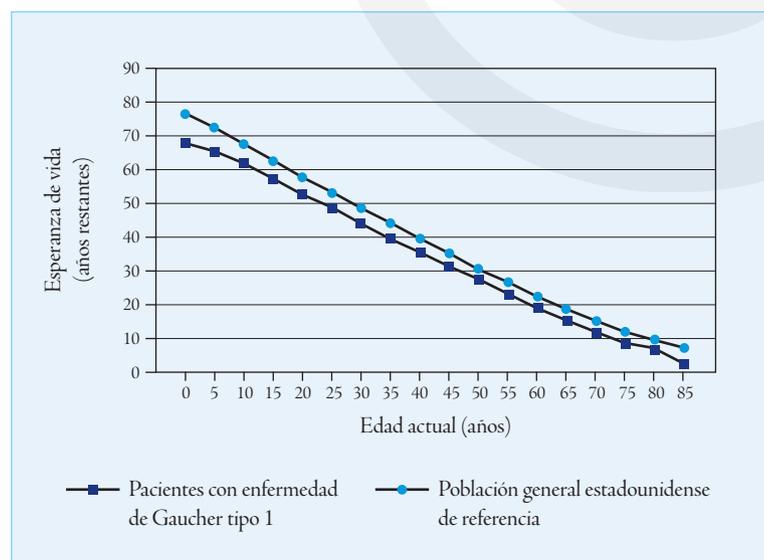
⁶St. Franziskus-Hospital. Academic Teaching Hospital. University of Cologne. Alemania.

Son muchos los profesionales de la medicina que piensan que, incluso sin un tratamiento específico, la esperanza de vida de los pacientes recién diagnosticados de enfermedad de Gaucher (EG) no debería ser diferente a la de las personas sanas. Sin embargo, el riesgo aumentado de padecer otras enfermedades en estos pacientes sugiere que, en algunos fenotipos, la historia natural de la enfermedad pueda asociarse a una menor esperanza de vida.

A partir de los datos obtenidos del *Gaucher Registry* del International Collaborative Gaucher Group, los autores del presente análisis epidemiológico estimaron la esperanza de vida de los pacientes con EG tipo 1 que eran fenotípicamente similares al registro poblacional de más de 5000 pacientes a nivel mundial.

Aunque es posible que algunos de los pacientes incluidos estuvieran mal clasificados e incluso pudieran tener variantes de la EG tipo 3, el análisis epidemiológico concluyó que la esperanza de vida estimada al nacimiento era de 68 años en los pacientes con EG (64 años en los esplenectomizados y

75 años en los no esplenectomizados), en comparación con los 77 años de la población general estadounidense de referencia. Aunque las causas de muerte en los pacientes con EG variaron considerablemente, el cáncer, la enfermedad cardiovascular y los accidentes cerebrovasculares fueron las más frecuentes, con un promedio de edad al fallecimiento significativamente menor que la registrada para la población general para cada una de estas causas (72, 58 y 64 años respectivamente) y sin que los procesos neoplásicos acortaran significativamente la esperanza de vida.



Esperanza de vida (años restantes y totales) por edad de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en comparación con la población de referencia de EE. UU.

Weinreb NJ, Deegan P, Kacena KA, Mistry P, Pastores GM, Velentgas P, vom Dahl S. Life expectancy in Gaucher disease type 1. *Am J Hematol.* 2008;83: 896-900.

Asociación entre la enfermedad de Gaucher tipo 1, un trastorno de depósito de glucoesfingolípidos, y la resistencia insulínica

M. Langeveld¹, K.J.M. Ghauharali², H.P. Sauerwein¹, M.T. Ackermans³, J.E.M. Groener², C.E.M. Hollak¹, J.M. Aerts² y M.J. Serlie¹

¹Department of Endocrinology and Metabolism.

²Department of Medical Biochemistry.

³Department of Clinical Chemistry.

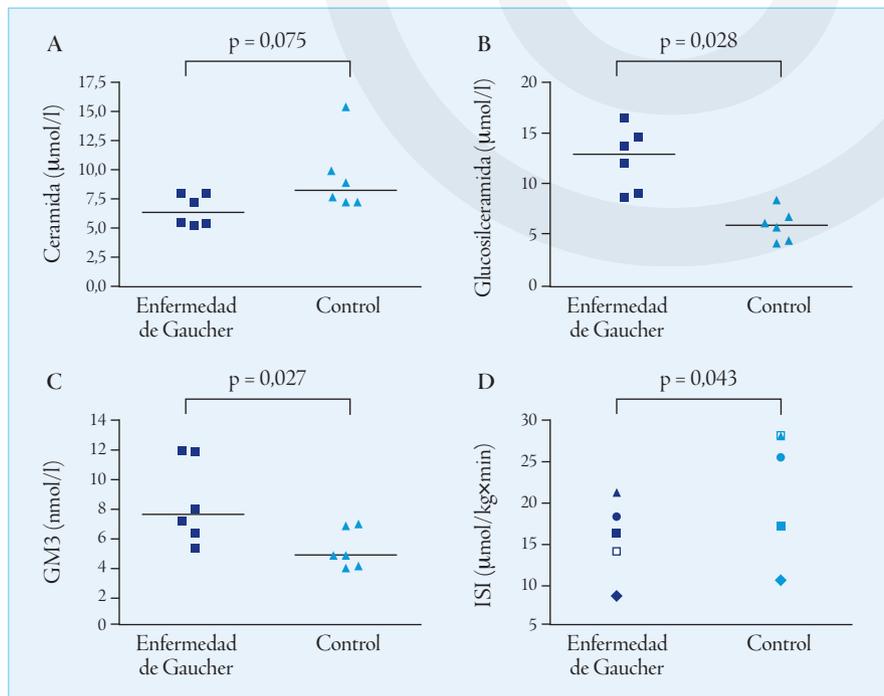
Laboratory of Endocrinology and Radiochemistry. Academic Medical Center. Amsterdam. Holanda.

En la resistencia insulínica inducida por la obesidad, los valores plasmáticos elevados de ácidos grasos libres se relacionan con un déficit en la señalización de la insulina. El palmitato, uno de los ácidos grasos libres, precursor de la ceramida y base estructural de los glucoesfingolípidos, se encuentra elevado en el músculo esquelético de las personas obesas y está inversamente relacionado con la sensibilidad a la insulina corporal total.

El presente estudio analizó la influencia del depósito de glucoesfingolípidos en el metabolismo corporal total lipídico y glucídico, mediante el método del *clamp* euglucémico hiperinsulinémico e hiperglucémico inducido con somatostatina, método de referencia para la medición de la sensibilidad a la insulina.

La captación de glucosa no mediada por insulina no varió entre los pacientes con enfermedad de Gaucher y los controles sanos, ni en situación de normoglucemia ni de hiperglucemia. Sin embargo,

sí se observó, en comparación con los controles sanos, una menor captación de glucosa mediada por insulina en la que la supresión de la lipólisis por la insulina también tendió a ser menos efectiva. Los autores concluyen que la enfermedad de Gaucher se asocia a resistencia periférica a la insulina. Si bien el mecanismo exacto sigue siendo una incógnita, parece que el depósito del gangliósido GM3 a nivel del receptor de insulina tendría un papel importante (véase gráfico C).



A) Valores (mediana y rango) plasmáticos basales de ceramida (6,4 [5,3-8,0] frente a 8,3 [7,2-15,4] µmol/l); B) glucosilceramida (13,0 [8,8-16,6] frente a 6,1 [4,3-8,5] µmol/l); C) GM3 (7,6 [5,4-12,0] frente a 4,9 [4,0-7,0] nmol/l); D) índice de sensibilidad insulínica (ISI) determinada en pacientes con EG1 y controles sanos mediante *clamp* euglucémico hiperinsulinémico.

Langeveld M, Ghauharali KJM, Sauerwein HP, Ackermans MT, Groener JEM, Hollak CEM, Aerts JM, Serlie MJ. Type I Gaucher disease, a glycosphingolipid storage disorder, is associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:845-51.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO Zavesca 100 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 100 mg de miglustat. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección Lista de excipientes **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula dura. Las cápsulas son de color blanco, llevan impreso "OGT 918" en negro en la tapa y "100" en negro en el cuerpo de la cápsula. **DATOS CLÍNICOS Indicaciones terapéuticas** Zavesca está indicado en el tratamiento oral de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1 leve o moderada. Zavesca se utilizará únicamente en aquellos casos en los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Zavesca está indicado para el tratamiento de las manifestaciones neurológicas progresivas en pacientes adultos y pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Posología y forma de administración** El tratamiento debe ser dirigido por un médico con conocimientos sobre el tratamiento de la enfermedad de Gaucher o de la enfermedad de Niemann-Pick C, respectivamente. Zavesca puede tomarse con o sin comida. **Posología en enfermedad de Gaucher Tipo 1.** Para el tratamiento de pacientes adultos con la enfermedad de Gaucher tipo 1, se recomienda una dosis inicial de 100 mg administrada tres veces al día. Temporalmente, puede resultar necesario reducir la dosis a 100 mg una o dos veces al día en caso de producirse diarrea. No se cuenta con experiencia del uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 menores de 18 años. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Zavesca en niños o adolescentes con enfermedad de Gaucher tipo 1. No se dispone de experiencia en el uso de Zavesca en pacientes mayores de 70 años de edad. **Posología en enfermedad de Niemann-Pick C** La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día. Población pediátrica La dosis recomendada para el tratamiento de pacientes adolescentes con enfermedad de Niemann-Pick C es de 200 mg tres veces al día. La dosis en pacientes menores de 12 años de edad debería ajustarse en base al área de superficie corporal, como se ilustra a continuación: La reducción temporal de la dosis puede ser necesaria en algunos pacientes debido a la diarrea. El beneficio para el paciente del tratamiento con Zavesca debe ser evaluado regularmente (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Hay experiencia limitada con el uso de Zavesca en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C menores de cuatro años. **Insuficiencia Renal** Los datos farmacocinéticos indican un aumento de la exposición sistémica al miglustat en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 50-70 ml/min/1,73 m², debe iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de 100 mg dos veces al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, y a una dosis de 200 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. En pacientes con aclaramiento de creatinina corregido de 30-50 ml/min/1,73 m², deberá iniciarse la administración de Zavesca con una dosis de una única cápsula de 100 mg al día, en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y una dosis de 100 mg dos veces al día (ajustado según el área de superficie corporal en pacientes menores de 12 años) en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Insuficiencia Hepática** No se ha evaluado Zavesca en pacientes con insuficiencia hepática. **Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo** Aunque no se ha contrastado el tratamiento con Zavesca directamente con la Terapia Enzimática de Sustitución (TES) en pacientes previamente no tratados con enfermedad de Gaucher tipo 1, no existen indicios de que Zavesca tenga una eficacia y seguridad superior con respecto a TES. La TES es el tratamiento estándar para pacientes que precisan terapia para la enfermedad de Gaucher tipo 1. No se han evaluado específicamente ni la eficacia ni la seguridad de Zavesca en pacientes con enfermedad de Gaucher grave. Aproximadamente el 37% de los pacientes en ensayos clínicos con enfermedad de Gaucher tipo 1, y el 58% de los pacientes en un ensayo clínico en enfermedad de Niemann-Pick C padecen temblor. En la enfermedad de Gaucher tipo 1, este temblor se ha descrito como un temblor fisiológico exagerado de las manos. Normalmente los temblores se presentan durante el primer mes, resolviéndose, en muchos casos durante el tratamiento, al cabo de entre uno y tres meses. La disminución de la dosis puede mejorar el temblor, por lo general en unos días, si bien a veces puede resultar necesario interrumpir el tratamiento. Se han comunicado trastornos gastrointestinales, principalmente diarrea, en más del 80% de los pacientes, bien al inicio del tratamiento o de forma intermitente durante el mismo (ver sección Reacciones Adversas). El mecanismo más probable es la inhibición de disacaridasas intestinales como la sacarasa-isomaltasa en el tracto gastrointestinal, lo que da lugar a una menor absorción de los disacáridos. En la práctica clínica se ha observado que los efectos gastrointestinales inducidos por miglustat responden a modificaciones individualizadas de la dieta (por ejemplo, reducción de la ingesta de sacarosa, lactosa y de otros hidratos de carbono), a la administración de Zavesca entre comidas y/o al tratamiento con productos medicinales antidiarreicos como la loperamida. En algunos pacientes puede ser necesaria la reducción temporal de la dosis. De acuerdo con la práctica clínica, se deben descartar otras etiologías en aquellos pacientes que presenten diarrea crónica u otros trastornos gastrointestinales persistentes que no respondan a estas medidas. No se ha evaluado el uso de Zavesca en pacientes con antecedentes de patología gastrointestinal significativa, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal. Los pacientes varones deberán mantener una anticoncepción eficaz mientras dure el tratamiento con Zavesca. Los estudios realizados en ratas han demostrado que miglustat tiene un efecto adverso sobre la espermatogénesis y parámetros espermáticos y que disminuye la fertilidad (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Hasta que no se disponga de más información, los pacientes varones deberán suspender el tratamiento con Zavesca antes de realizar intentos de concepción y mantener métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes a la suspensión. Teniendo en cuenta la experiencia limitada existente, Zavesca deberá emplearse con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Existe una estrecha relación entre la función renal y el aclaramiento de miglustat, y existe un importante aumento en la exposición al miglustat en pacientes con insuficiencia renal grave. Actualmente no se cuenta con experiencia clínica suficiente en estos pacientes para efectuar recomendaciones de posología. No se recomienda el uso de Zavesca en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min/1,73m²). **Enfermedad de Gaucher tipo 1** Se recomienda un control regular de los niveles de vitamina B₁₂ debido a la alta prevalencia de déficit de vitamina B₁₂ en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se han notificado casos de neuropatía periférica en pacientes tratados con Zavesca en presencia y ausencia de patologías concomitantes, como pueden ser el déficit en vitamina B₁₂ y la gammopatía monoclonal. La neuropatía periférica parece ser más común en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 en comparación con la población general. Todos los pacientes deberán someterse a una evaluación neurológica basal y periódica. Se recomienda la evaluación del recuento de plaquetas en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1. Se han observado ligeros descensos del recuento de plaquetas no acompañados de sangrado en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 a los que se había cambiado la TES por Zavesca. **Enfermedad de Niemann-Pick C** El beneficio del tratamiento con Zavesca para las manifestaciones neurológicas en pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C debe evaluarse regularmente, esto es, cada 6 meses; la continuación del tratamiento debe volver a evaluarse después de al menos un año de tratamiento con Zavesca. En algunos pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C tratados con Zavesca se observaron reducciones leves del recuento de plaquetas sin asociarse a hemorragias. En los pacientes incluidos en el ensayo clínico, un 40%-50% de los pacientes tenían recuentos de plaquetas por debajo del límite inferior de normalidad basal. En estos pacientes se recomienda monitorizar el recuento de plaquetas. Población pediátrica Se ha informado de una reducción del crecimiento en algunos pacientes pediátricos con enfermedad de Niemann-Pick C en la fase temprana de tratamiento con miglustat, donde el reducido incremento de peso inicial puede acompañarse de un reducido aumento de la estatura. El crecimiento debería monitorizarse en pacientes pediátricos y adolescentes durante el tratamiento con Zavesca; el balance beneficio/riesgo debería ser reevaluado individualmente para la continuación de la terapia. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Existen datos limitados que sugieren que la administración simultánea de Zavesca y Cerezyme en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 puede dar lugar a una disminución de la exposición al miglustat (en un pequeño estudio en grupos paralelos se observó una reducción de aproximadamente el 22% en C_{max} y una disminución del 14% en el AUC de miglustat). Asimismo, en este estudio se constató un efecto nulo o limitado de Zavesca en la farmacocinética de Cerezyme. **Fertilidad, embarazo y lactancia** **Mujeres en edad fértil/anticoncepción en varones y mujeres** Las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos. Los pacientes varones deberán emplear métodos anticonceptivos fiables mientras estén tomando Zavesca (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Embarazo** No existen datos suficientes sobre la utilización de miglustat en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida la distocia. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Miglustat atraviesa la placenta por lo que no debe emplearse durante el embarazo. **Lactancia** No se sabe si el miglustat se excreta en la leche materna. No se recomienda el uso de Zavesca durante la lactancia. **Fertilidad** Estudios en la rata han demostrado que miglustat afecta negativamente los parámetros espermáticos (movilidad y morfología) con la consiguiente reducción de la fertilidad (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Hasta que no se disponga de más información, se recomienda que los pacientes varones que deseen concebir interrumpir Zavesca y mantengan métodos anticonceptivos fiables durante los tres meses siguientes. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios de los efectos de Zavesca sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, se han notificado mareos como reacción adversa frecuente, por lo que los pacientes que experimenten mareos no deberán conducir ni utilizar máquinas. **Reacciones adversas** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con Zavesca fueron la diarrea, flatulencia, dolor abdominal, pérdida de peso y temblor (ver sección 4.4). La reacción adversa más grave notificada en los estudios clínicos con Zavesca fue la neuropatía periférica (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). En 11 ensayos clínicos en diferentes indicaciones 247 pacientes fueron tratados con Zavesca a dosis de 50-200 mg tres veces al día durante una duración media de 2.1 años. De estos, 132 pacientes tenían enfermedad de Gaucher tipo 1, y 40 tenían enfermedad de Niemann-Pick C. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada y ocurrieron con una frecuencia similar en las diferentes indicaciones y dosis probadas. A continuación se incluyen las reacciones adversas a medicamentos que se produjeron durante el tratamiento y que se consideraron relacionadas con el mismo por el investigador. Estas reacciones adversas ocurrieron en >1% de los pacientes y se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia (muy frecuentes ³ 1/10, frecuentes ³ 1/100, < 1/10). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se ha notificado una pérdida de peso en el 55% de los pacientes. La mayor prevalencia se registró entre los 6 y los 12 meses. Se ha estudiado Zavesca en indicaciones donde ciertos eventos notificados como reacciones adversas medicamentosas, tales como síntomas/signos neurológicos y neuropsicológicos, disfunción cognitiva y trombocitopenia, podrían ser también debidos a la condición subyacente. **Reacciones adversas notificadas espontáneamente** Las reacciones adversas notificadas durante el uso post-autorización no difirieron de las comunicadas durante los ensayos clínicos. **Sobredosis** No se han notificado síntomas agudos de sobredosis. En ensayos clínicos en pacientes VIH positivos Zavesca se ha administrado a dosis de hasta 3000 mg/día durante periodos de hasta seis meses. Entre los efectos adversos observados se encuentran granulocitopenia, mareos y parestesia. También se ha observado leucopenia y neutropenia en un grupo similar de pacientes que recibían dosis iguales o superiores a 800 mg/día. **DATOS FARMACÉUTICOS** **Lista de excipientes** Contenido de las cápsulas: Almidón glicolato sódico, Povidona (K30), Estearato magnésico. **Cápsula:** Gelatina, Agua, Dióxido de titanio (E171). **Tinta de impresión:** Óxido de hierro negro (E172) Goma laca. **Incompatibilidades** No procede. **Periodo de validez** 3 años **Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del envase** Las cápsulas Zavesca están envasadas en tiras blíster de ACLAR/ALU y se comercializan en una caja con un total de 84 cápsulas repartidas en 4 tiras de blíster, con 21 cápsulas en cada. **Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Actelion Registration Ltd BSI Building 13th Floor 389 Chiswick High Road Londres W4 4AL Reino Unido **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/02/238/001 **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 20 de noviembre de 2002 20 de noviembre de 2007 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Diciembre de 2011. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. **PRESENTACIONES Y PVP(IVA4)** Zavesca cápsulas duras de 100 mg, C.N.756304H: 6797,04 €. **COMERCIALIZADO EN ESPAÑA POR** Actelion Pharmaceuticals España, SL, Via Augusta 281, 3^o-B, 08017 - Barcelona. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario. **CONDICIONES DE PRESTACIÓN FARMACÉUTICA DEL S.N.S** Medicamento financiado por el S.N.S. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional por favor contacte con el Departamento Científico de Actelion o llamando al 93.366.43.99

| Área de superficie corporal (m ²) | Dosis recomendada |
|---|--------------------------|
| > 1.25 | 200 mg tres veces al día |
| > 0.88 - 1.25 | 200 mg dos veces al día |
| > 0.73 - 0.88 | 100 mg tres veces al día |
| > 0.47 - 0.73 | 100 mg dos veces al día |
| ≤ 0.47 | 100 mg una vez al día |

| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
|---|-----------------|
| Frecuentes | Trombocitopenia |

| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
|--|--|
| Muy frecuentes | Pérdida de peso, disminución del apetito |

| Trastornos psiquiátricos | |
|--------------------------|---|
| Frecuentes | Depresión, Insomnio, disminución de la libido |

| Trastornos del sistema nervioso | |
|---------------------------------|---|
| Muy frecuentes | Temblores |
| Frecuentes | Neuropatía periférica, ataxia, amnesia, parestesia, hipoestesia, cefalea, mareo |

| Trastornos gastrointestinales | |
|-------------------------------|---|
| Muy frecuentes | Diarrea, flatulencia, dolor abdominal |
| Frecuentes | Náuseas, vómitos, distensión/molestia abdominal, estreñimiento, dispepsia |

| Trastornos músculosqueléticos y del tejido conjuntivo | |
|---|---|
| Frecuentes | Espasmos musculares, debilidad muscular |

| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
|---|--|
| Frecuentes | Fatiga, astenia, escalofríos y sensación de malestar |

| Exploraciones complementarias | |
|-------------------------------|---|
| Frecuentes | Estudios de conducción nerviosa anormales |





EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO I EN ADULTOS*

La experiencia clínica en la práctica habitual indica que:

-  ZAVESCA[®] es una terapia eficaz en el mantenimiento a largo plazo de pacientes previamente tratados con TES.¹
-  ZAVESCA[®] puede ser una opción terapéutica valiosa para mejorar la enfermedad ósea en pacientes con EG I.¹
-  ZAVESCA[®] muestra un perfil de tolerabilidad y seguridad aceptable durante todo el tratamiento.¹

Posología:

Pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 leve-moderada: 100 mg tres veces al día.



Consultar ficha técnica completa antes de prescribir Zavesca.

1. Giraldo P, Alfonso P, Atutxa K, Fernandez-Galan MA, Barez A, Franco R, Alonso D, Martin A, Latre P and Pocovi M. Real-world clinical experience with long-term miglustat maintenance therapy in type 1 Gaucher disease: the ZAGAL project. Haematol 2009.008078.

* En los que no sea adecuado el tratamiento enzimático sustitutivo.



Via Augusta 281, 3^o B
08017 Barcelona
Telf 93.206.18.74
www.actelion.com

1 9 6 1
50 editorial glosa
2 0 1 1