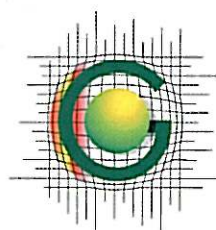
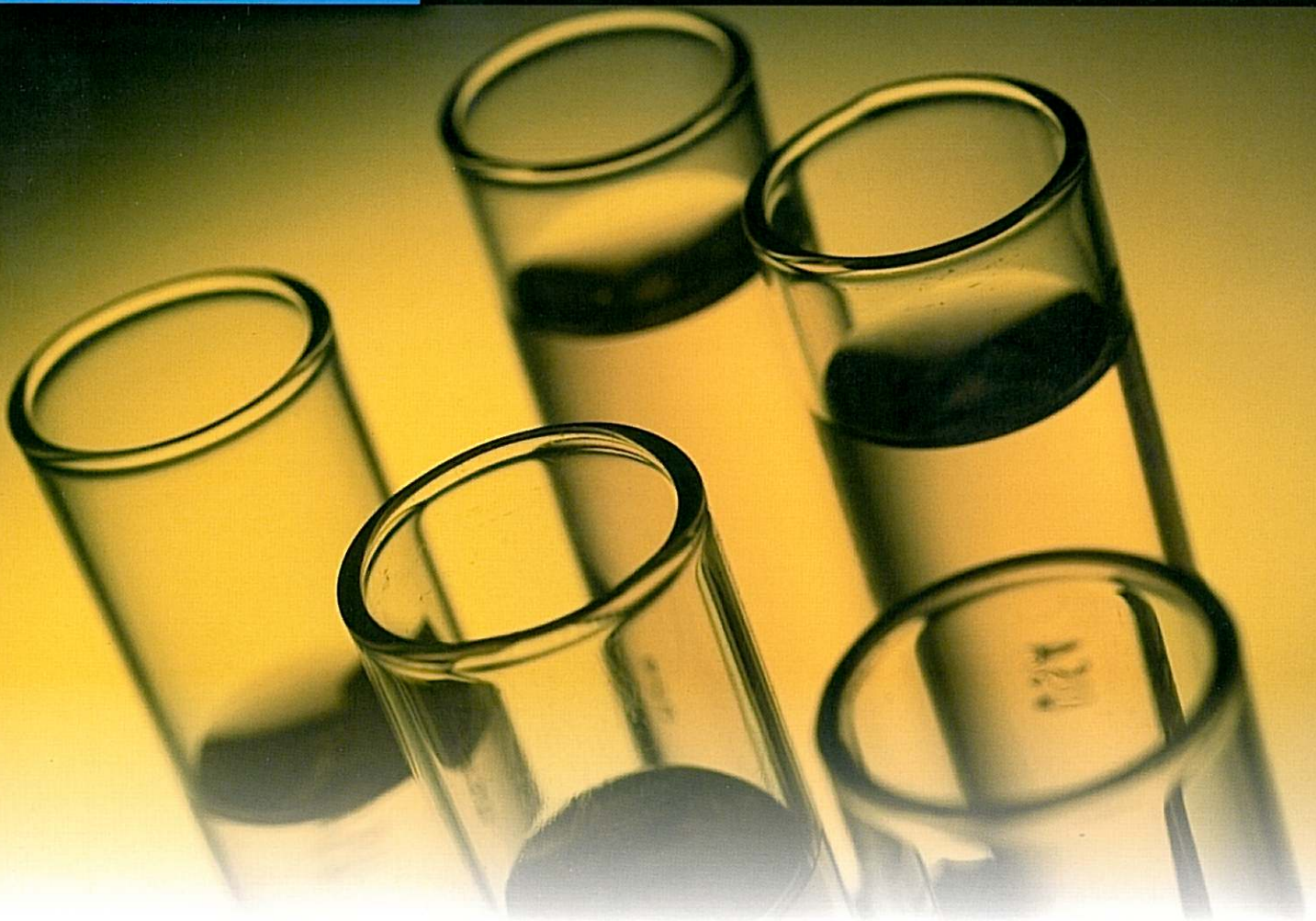


K

Clinical Review

Madrid, 27 de noviembre de 2010

Novedades en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher



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



© 2010 Elsevier España, S.L.
C/ José Abascal, 45. Planta 3.^a
28003 Madrid, España.

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material.

Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Shire.

Depósito legal: M-54100-2010
Impreso en España

Novedades en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher

El pasado 27 de noviembre tuvo lugar en Madrid el acto de presentación de dos ponencias que actualizaron la información disponible sobre los nuevos tratamientos en fase de ensayo, o ya disponibles, para la atención a pacientes con enfermedad de Gaucher. Expusieron los últimos avances de investigación Miguel Pocoví, Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza, y Pilar Giraldo, del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Presidenta de la Fundación Española para el Estudio y el Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG). En el turno de preguntas y respuestas participó un buen número de asistentes al acto organizado por la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher (AEFEG).

En su exposición, Miguel Pocoví pormenorizó de forma amena y asequible el funcionamiento de los mecanismos celulares que se encuentran afectados por la enfermedad de Gaucher, las formas de reacción celular de la dolencia y los distintos tratamientos disponibles en la actualidad. La enfermedad de Gaucher es una de las enfermedades de depósito lisosomal y en la actualidad dispone de 3 tratamientos de sustitución enzimática (TSE): velaglucerasa, imiglucerasa y un tercero, aún no aprobado, laliglucerasa).

Por su parte, Pilar Giraldo centró su exposición en la evolución y la situación actual de los 3 tratamientos de sustitución enzimática disponibles a partir de los estudios multidisciplinarios realizados y en los que participa su grupo de trabajo. Estos estudios se han visto potenciados y han adquirido una mayor relevancia a partir del proceso de desabastecimiento de uno de los principales fármacos para el tratamiento de la enfermedad que tuvo lugar en junio de 2009.

La doctora Giraldo esbozó un avance sobre el diagnóstico, la localización y los factores de riesgo, incidiendo en la necesidad de llegar a un tratamiento individualizado para cada paciente desde una evaluación multidisciplinaria. El flujo de información que se ha conseguido en la actualidad entre los distintos grupos de trabajo de cada país, en el ámbito europeo y mundial, ha de incrementarse para poder establecer comparativas de estudios entre pacientes de distintos países y sus respectivos tratamientos.

También trató detalladamente los diversos estudios realizados en pacientes, en los que ha participado su grupo de trabajo, en los que se han comparado los efectos de los distintos fármacos y tratamientos. Al terminar ambas intervenciones se desarrolló un turno de preguntas que aclararon todas las dudas suscitadas por los asistentes.

¿Qué es la Asociación Española de Enfermos y Familiares de la Enfermedad de Gaucher (AEFEG)?

Se trata de una Asociación de carácter benéfico, sin fines lucrativos de ningún tipo, cuya estructura y funcionamiento interno son completamente autónomos, democráticos y apolíticos. Está inscrita en el Registro Nacional de Asociaciones Grupo 1, Sección 1, Número Nacional 163680, desde el 13 de mayo de 1998.

Desde el año 2000, formamos parte de la Alianza Europea de Asociaciones Gaucher (EGA).

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

Desde el 2002 formamos parte de la Federación Europea de Enfermedades Raras (EURORDIS).

De manera resumida, nuestros objetivos son los siguientes:

1. Dar a conocer la enfermedad de Gaucher.
2. Informar y formar a los afectados de esta enfermedad y a sus familiares, contribuyendo con ello a mejorar la calidad de vida, tanto del paciente como de la propia familia.
3. Fomentar la investigación sobre la enfermedad y sensibilizar a la Administración, al colectivo sanitario (médicos, enfermeras, etc.) y a la sociedad sobre aquella.
4. Organizar encuentros educativos que nos permitan conocer y estar al día de cuanto acontece en nuestra enfermedad.
5. Colaborar y trabajar con todas las asociaciones Gaucher europeas y de América Latina.

Correo electrónico: gaucher@eresmas.com

Página web: <http://www.aefegaucher.es>



Bases fisiopatológicas de los tratamientos enzimáticos. Estado actual de los tratamientos orales



Miguel Pocoví.
Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Zaragoza.

Células que reciclan lo degradado

Con un lenguaje llano y buscando comparaciones para el comportamiento celular de los pacientes con enfermedad de Gaucher asequibles a todos, Miguel Pocoví inició su presentación con las siguientes palabras: "Intentaremos exponer cómo se usan y funcionan los distintos tratamientos y, aunque con ello se baje un cierto grado el rigor científico, lo-

graremos hacer entender mucho mejor los procedimientos que si lo hiciéramos con determinadas palabras científicas".

La vida es un balance entre células que proliferan, un proceso ordenado en el que se duplican o multiplican, y la destrucción de las mismas células una vez que han cumplido su función.

Cuando se detecta una situación en la que en un determinado órgano o tejido proliferan células y no mueren, nos encontramos con un proceso neoplásico, donde el crecimiento incontrolado de tejido y/o la multiplicación celular no están controlados por los mecanismos reguladores del organismo. Lógicamente, el organismo tiene que estar destruyendo células conforme se fabrican y se usan, y como en cualquier otro proceso en el que hay destrucción material de algo, se produce una "basura". Los encargados de esa destrucción se denominan macrófagos, que son las células encargadas de destruir esa "basura".

Estas células encargadas de la destrucción están en el bazo, los huesos o distintos lugares del organismo, pero su función

específica es ésta, la destrucción de "basura". Captan componentes que han envejecido en otras células, como una membrana o una estructura celular, y la "rompen" en trozos más pequeños.

Son capaces de emprender la destrucción de esa basura debido a que tienen una especie de "tijeras", que serían lo que se conoce como las enzimas lisosomales, capaces de "digerir" bacterias y otras sustancias que entran en la célula. Una vez que han captado esos componentes, rompen los que han envejecido hasta obtener otros elementos que pueden utilizarse de nuevo. Sería como si de una pared, una membrana celular, rompieran los componentes envejecidos hasta producir otros componentes, los ladrillos, que serían los que luego podrían reutilizarse en nuevos elementos o recibir nuevos usos. Esta destrucción se realiza en un compartimento de la célula que sería como una "comisaría de policía" en la que se encuentran los "policías", los lisosomas, que "mantienen el orden" y destruyen todo lo que perturba el orden, engulléndolo y degradándolo.

Dentro de estas estructuras, los lisosomas, se encuentran las enzimas, herramientas a las que denominaríamos "las tijeras", que degradan las estructuras viejas y tienen como primera peculiaridad que necesitan trabajar en un ambiente ácido; para ello, en el interior de esas estructuras se bombea ácido.

Las enzimas están especializadas. Como las tijeras que se dedican a distintas actividades, como cortar cables o tejido, o las de jardín, las enzimas son específicas para cada tipo de basura.

La vida es un balance entre células que proliferan, un proceso ordenado en el que se duplican o multiplican, y la destrucción de las mismas células una vez que han cumplido su función.

Cómo y dónde se fabrican y cuáles son las características de las enzimas/tijeras

Son proteínas y lógicamente se fabrican en su correspondiente "fábrica": los ribosomas. Se fabrican siguiendo las instrucciones que nos viene de nuestra enciclopedia, de lo escrito en nuestro genoma. El primer problema surge si, en el capítulo en el que tenemos registrado su proceso de fabricación, la enzima de la glucocerebrosidasa, hay una instrucción errónea, ya que entonces la "tijera" será errónea.

Hay determinadas características que se deben cumplir en el proceso de fabricación; en el caso de la enzima implicada en la enfermedad de Gaucher tiene que tener la capacidad de romper el componente, el glucocerebrósido, componente o basura que se acumula en esas células.

Para fabricarla hay que partir de un componente e ir remodelando hasta cumplir sus características, además debe reunir una "decoración", unas etiquetas, para que pueda ser reconocida. Desde que sale de la fábrica de enzimas se va decorando con oligosacáridos, restos de azúcares, que se denominan manosas; a medida que sale de la célula se va modificando la decoración hasta que sale de la célula con su número definido de manosas.

El proceso continúa. Se ha fabricado en un lugar y ha de llegar a otro, el lisosoma, el lugar donde ha de "cortar" el sustrato. Para hacer el recorrido necesita una decoración perfecta que le lleve al lisosoma, que le permita llegar intacta y donde sea reconocida por unos receptores específicos.



La glucosilceramida es el sustrato que se acumula en los macrófagos, dando lugar a una enfermedad que se denomina de depósito lisosomal, porque no se ha podido eliminar el sustrato. Es el caso de la enfermedad de Gaucher, porque la glucocerebrosidasa, la enzima, "tijera", de Gaucher, o bien no ha llegado al lugar previsto o no actúa de forma adecuada. Nos encontramos con una cantidad constante de un sustrato que hay que destruir y se acumula, y no contamos con los medios para destruirlo.

Tratamientos de sustitución enzimática

Añadimos de forma exógena, desde fuera, las "tijeras" que nos faltan para eliminar este sustrato, y conseguimos disminuir esta acumulación. Otra filosofía para enfrentarse a la dolencia y lograr una reducción del sustrato sería el tratamiento basado en la disminución del acceso si detectamos que la salida está reducida. Sería el tratamiento oral.

Pero de lo que hablamos aquí hoy es del tratamiento basado en la adición de una enzima exógena, lo que se llama un tratamiento enzimático sustitutivo o TSE. Con este tratamiento añadimos la "tijera" de Gaucher, que, recordemos, debe reunir unas características concretas: cortar bien y actuar en el lugar adecuado.

Los TSE actuales son:

- Imiglucerasa: es una enzima recombinante procedente del ovario del hámster chino, las células CHO.
- Velaglucerasa: es también una enzima recombinante expresada en células de fibroblastos humanas, aprobada en Estados Unidos por la Food and Drug Administration y en Europa por la Asociación Europea del Medicamento (EMA) este año.
- Taliglucerasa: obtenida a partir de células de la zanahoria, ha finalizado el ensayo clínico y está pendiente de aprobación.

Los requerimientos que ha de reunir una enzima para ser introducida por vía venosa son 4: que sea reconocida, que llegue al lisosoma, que no se degrade por la maquinaria de control celular y que "corte" bien el sustrato donde debe hacerlo.

En términos generales, tanto la imiglucerasa, la velaglucerasa como la taliglucerasa cortan y degradan el sustrato de forma parecida.



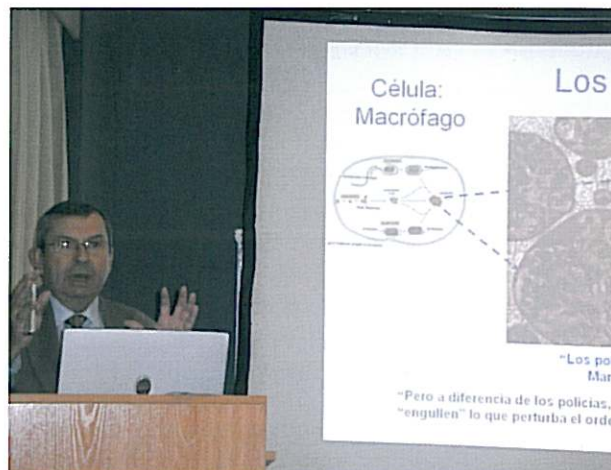
¿Como actúan las enzimas que se usan en los tratamientos de la enfermedad de Gaucher?

Todas lo hacen bien y de forma similar. Se han realizado estudios comparativos entre el funcionamiento de la velaglucerasa y la imiglucerasa y se ha observado que todas degradan la "basura" de forma muy similar. En bioquímica se usan distintos parámetros para reconocer la eficacia de una enzima: uno es la velocidad de "corte" o destrucción y otro la capacidad de reconocer el sustrato. La velocidad es muy similar en la velaglucerasa y la imiglucerasa. Para su capacidad de reconocimiento se usa una herramienta reconocida, la constante de Michaelis, que se aplica a las enzimas asignando una capacidad a la enzima para reconocer lo que debe "cortar". En ambos tratamientos la constante es similar. De la taliglucerasa, la obtenida a partir de la zanahoria, se consiguen parámetros muy similares.

Pero hay algo que debe tenerse en cuenta: cuando en una célula se encuentra una proteína extraña, la célula tiene un sistema de control muy fino para reconocer cualquier proteína extraña y destruirla. Como primer paso, cuando aparece una proteína extraña, la célula elimina la "decoración", los restos de oligosacáridos, con otra enzima, le pone una etiqueta, la identifica como "destruible" y la envía a degradar. Esto es lo que sucede con las glucocerebrosidasas que presentan mutaciones y que son destruidas no pudiendo ejercer su función y desencadenando la enfermedad de Gaucher. En algunas sólo cambia un aminoácido, pero es suficiente para que sea reconocida como extraña, se destruye y no llega al lisosoma. En resumen: cuanto más idéntica a la natural sea la proteína que introducimos en un TSE, mejor. Más nos acercamos al éxito de nuestro tratamiento.

¿Como son estas enzimas de los TSE?

La primera enzima que se utilizó fue la alglucerasa que se extraía de la placenta humana y que contenía 497 aminoácidos, que serían los "ladrillos" con los que se construye la estructura de la proteína. Posteriormente, se aprobó el uso de imiglucerasa que tiene el mismo número de aminoácidos (497) pero uno de ellos es distinto al de la enzima natural. Más recientemente se ha aprobado velaglucerasa, que es un tratamiento enzimático recombinante con idénticas características que la enzima natural. Por último, y en proceso de aprobación, la taliglucerasa tiene 9 aminoácidos más que



Los requerimientos que ha de reunir una enzima para ser introducida por vía venosa son 4: que sea reconocida, que llegue al lisosoma, que no se degrade por la maquinaria de control celular y que "corte" bien el sustrato donde debe hacerlo.

la enzima nativa debido a necesidades en el proceso de producción, 7 en un extremo carboxilo-terminal y 2 en el otro, en el amino-terminal. Son "señales" para la fabricación de la proteína y para incrementar su eficacia en los tratamientos. Sin embargo, hay que recordar que, al encontrarse en los extremos, tienen poca relevancia.

El sistema de reconocimiento es fundamental. Para acceder al interior de la célula (los macrófagos) las enzimas necesitan una "llave" adecuada que abra determinada "cerradura" del lisosoma: las manosas. Los restos de manosas son los que decoran la proteína y sirven para ser reconocidas por la "cerradura": los receptores. Por lo que, cuanto más decorada esté una proteína con manosas, más posibilidades tendrá de ser reconocida.

Cuando se fabrica una proteína de forma artificial se modifica la decoración. Puede llegar a tener muchas manosas, pero en todo el proceso de fabricación de la proteína pueden ser eliminadas en parte, y taponadas, además, por otras moléculas de azúcar que dificulten su reconocimiento o que la hagan irreconocible.

Ya en la década de 1970 se probó esta técnica en TSE, en los que se trabajó con la enzima obtenida a partir de la placenta humana y se inyectó a pacientes sin ningún éxito. No

se consiguió nada hasta que se descubrió el papel que desempeñan las manosas y sus receptores, es decir, que eran necesarios para facilitar el acceso al interior de la célula.

En el caso de la imiglucerasa, la producción se realiza en las células CHO y, una vez fabricada la enzima, similar a la obtenida de placenta, se procede a un tratamiento con otras "tijeras" que recortan esos restos que enmascaran las manosas, lográndose así una enzima con idénticos restos de manosas.

Para la obtención de velaglucerasa se utiliza una tecnología recombinante más innovadora a partir de células humanas, los fibroblastos, en los que se inhibe el proceso de eliminación de manosas mientras se fabrica la enzima. Se logra así una gran muestra de manosas que serán reconocidas por los receptores.

La velaglucerasa, gracias al proceso de detener la modificación de las manosas en el proceso de producción, presenta las mismas características que la enzima natural

Una vez fabricada la proteína se acumula en un "almacén", las vacuolas, donde permanece durante su tránsito hasta su

destino en la célula. En el viaje hasta el "almacén", los aminoácidos diferentes ubicados en los extremos de la secuencia dirigen la enzima hacia la vacuola y allí son eliminados los residuos indeseados y permanecen las manosas adecuadas. Tanto la imiglucerasa como la taliglucerasa tienen 3 restos de manosas por término medio.

La velaglucerasa, gracias al proceso de detener la modificación de las manosas en el proceso de producción, tiene 9 manosas por término medio; es más fácilmente reconocida por parte de los macrófagos. Todos los datos aquí expuestos se definen siempre a partir de estudios realizados en el laboratorio, en trabajos en macrófagos.

En conclusión, los 3 casos citados: la imiglucerasa, fabricada a partir de células CHO, la velaglucerasa, a partir de células humanas, los fibroblastos, y la taliglucerasa, fabricada a partir de células originarias de la zanahoria, son efectivas para degradar sustratos. La capacidad de reconocer y "romper" sustratos es similar en las tres. La secuencia de aminoácidos es idéntica a la natural en la velaglucerasa, mientras que en las demás hay variaciones no reseñables, ya que la diferencia en el número y las características de sus aminoácidos está en los extremos de la secuencia.

Todas están "decoradas" con manosas. La velaglucerasa tiene más manosas, 9 en total, y las demás tienen 3. En cuanto a su capacidad de trabajo en células de macrófagos humanos, en estudios realizados in vitro, la velaglucerasa tiene 2 veces más capacidad que la imiglucerasa.



Turno de preguntas

Una vez finalizada la exposición se abrió un turno de preguntas en el que algunos de los presentes demostraron tanto su interés por los avances en la investigación como su conocimiento de las distintas alternativas.

¿Cuánto tiempo de vida activa tiene el tratamiento de la velaglucerasa en cada infusión?

En cada infusión, el tiempo que las enzimas permanecen en la sangre es bajo, su semivida oscila entre 4 y 30 min. Lo importante es cómo son captadas las enzimas por las células, no el tiempo que están presentes en el flujo sanguíneo. En el momento en que se hace la infusión, la cantidad de proteína al cabo de 30 minutos ha bajado a la mitad, porque determinados órganos: hígado, bazo y otros tejidos, captan las proteínas; la reducción de la concentración de enzimas es idéntica al incremento que se produce en el hígado y otros órganos.

Lo importante no es el tiempo de su presencia en la sangre, sino su actuación en otros órganos o, mejor, la capacidad de esos órganos y tejidos para captar las enzimas, que es donde deben actuar: en los macrófagos.

¿Qué significa y qué consecuencias tiene que la taliglucerasa tenga 9 aminoácidos más y además sean diferentes?

Están en los extremos. Aparentemente no tiene gran importancia; de hecho, la imiglucerasa tiene un aminoácido en tercera posición antes de acabar la secuencia de la proteína y eso no es muy importante. Lo único que puede tener algo de importancia



es que sea degradada en parte por ese proteosoma, la maquinaria de control de la calidad celular, que la reconozca como algo un poco extraño; pero la cuestión es que muy poca cantidad puede ser degradada y eso no tendría mucha importancia.

¿Si evitamos que entre sustrato con el tratamiento oral donde acaba el material o sustancia que debería entrar?

Hay un "grifo" de entrada al depósito o "almacén", vacuola, pero serían 2. En uno de ellos nosotros fabricamos glucosilceramida porque nuestras células necesitan ese componente para formar

otras estructuras; pero hay estructuras viejas que se degradan; las viejas pasan por ahí, pero si impedimos sintetizar de nuevo material que no necesitamos porque nos sobra, habremos alcanzado el objetivo. Y lo que hace el TSE es inhibir la síntesis de algo que te está sobrando. Eso es lo que hace el tratamiento por reducción de sustrato.

¿Qué repercusiones tienen los tratamientos en órganos vitales como el hígado?

Son beneficiosos. Se consigue que se reduzca el volumen del hígado por la eliminación de los sustratos y residuos acumulados.

El tratamiento desde el punto de vista clínico.

Aspectos más relevantes en el control de la enfermedad.

Los nuevos tratamientos y como mejorarlos.



Pilar Giraldo.
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Presidenta de la Fundación Española para el Estudio y el Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher (FEETEG).

Los aspectos, desde el punto de vista clínico, derivados de la comparación entre los distintos tratamientos, estudios y ensayos clínicos de los fármacos disponibles para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher fueron los puntos centrales de la exposición de Pilar Giraldo. Así, los trabajos centrarían su reto, por un lado, en mejorar la respuesta a los tratamientos, considerar como fundamentales las diferencias individuales de los pacientes, tanto en las formas clínicas que presentan como en la progresión de la enfermedad, distinta en cada paciente, y por otro, intentar

prevenir o evitar las complicaciones y las comorbilidades, que serían las dolencias y las enfermedades que son más frecuentes dentro del colectivo y que se consideran como asociadas, en ocasiones, a la enfermedad de Gaucher. Por último, cabe considerar las nuevas opciones de tratamiento como nuevas oportunidades con el fin de mejorar la situación de cada paciente.

Se pretende mejorar la respuesta identificando marcadores y factores de riesgo individuales para lograr tratamientos más eficaces, así como mejorar el cumplimiento de la prescripción para identificar las necesidades individuales de los pacientes.

El alcance de los objetivos del tratamiento es diverso. Hay 6 objetivos que cumplir y que se centran principalmente en corregir la anemia; corregir, incrementar y estabilizar el número de plaquetas; evitar la enfermedad ósea; reducir el tamaño del bazo y del hígado.

Lograr uno ó 2 y hasta 3 objetivos es relativamente fácil. De acuerdo a los datos disponibles en el Registro Internacional

de Pacientes con Enfermedad de Gaucher, llegar a esta situación se considera asequible. No obstante, conseguir 5 de los 6 objetivos sólo se logra en el 76,9% de los pacientes tratados, y únicamente el 41,5% alcanza los 6 objetivos consistentes en no tener ninguna manifestación de la enfermedad de Gaucher. Hay, por tanto, una evidente necesidad de aumentar la eficacia. Siguiendo con su exposición, la doctora Giraldo se plantea varias cuestiones vitales:

¿Cómo identificamos los marcadores de la respuesta?

¿En qué nos fijamos para saber que el tratamiento resulta eficaz?

No queremos tener enfermedad ósea y complicaciones osteoarticulares como las que presentan algunos pacientes y que no están totalmente explicadas por la ausencia de la enzima. Son alteraciones o secuelas indeseables que no las corrige la enzima; para su completa corrección necesitaríamos un tratamiento más eficaz.

En la actualidad se dispone de las TSE, ya conocidos y explicados. También existen tratamientos por inhibición de sustrato, con 2 opciones: el que interrumpe el paso de unión de la glucosa para formar el glucocerebrósido, y el que inhibe el otro componente de la molécula, la ceramida. Hay otra alternativa de tratamiento cuyo objetivo es potenciar la eficacia de las propias enzimas que por alguna razón no funcionan en forma adecuada. Esta última está aún en período de investigación.

Queremos tener un buen impacto en la calidad de vida de los pacientes con la enfermedad. Hay una escala aplicada a la población general, que se denomina SF-36; se trata de un cuestionario de salud y se puede aplicar su reflejo en los pacientes con enfermedad de Gaucher. Comparamos lo que ocurre con los enfermos de Gaucher y la población general. Después de 2 años de TSE, los pacientes mejoran sustancialmente y alcanzan el estándar de la población general, pero no en 2 as-

Se pretende mejorar la respuesta identificando marcadores y factores de riesgo individuales para lograr tratamientos más eficaces, así como mejorar el cumplimiento de la prescripción para identificar las necesidades individuales de los pacientes.

pectos: nunca en la función física y tampoco en el dolor, que están siempre por debajo de la media en la población general, que nunca debe entenderse como una muestra de población completamente sana. De hecho, se da por supuesto que entre los individuos incluidos hay diabéticos, hipertensos, sujetos con episodios de artrosis, etc.

¿Por qué aparece esta disfunción?

Fundamentalmente, las quejas de los pacientes de Gaucher se centran en 2 aspectos: una función física disminuida y la aparición y persistencia de dolor, provocados fundamentalmente por las alteraciones óseas.

¿Cuáles son los factores de riesgo para que se manifiesten esas alteraciones que no afectan, afortunadamente, a todos los pacientes de Gaucher?

El primero de los factores sería la edad de aparición del primer síntoma: cuanto antes aparezca, antes comienza la acumulación, ésta se produce con mayor rapidez y antes se focaliza en puntos vitales.

Otro factor sería el genotipo. Es importante, aunque no siempre es una ecuación exacta. Hay bastantes genotipos que nos anuncian que el caso será más agresivo que otros, los antecedentes familiares que nos anticipan si hay factores de riesgo para tener un tipo de enfermedad u otra y, por último, la localización preferente de los depósitos. Si en el momento del diagnóstico hay falta de plaquetas podemos inferir que en la médula ósea hay un depósito importante, o que además de la médula ósea, se produce inflamación del bazo. Tampoco es lo mismo una localización en el sistema nervioso que pueda afectar al deterioro del sistema neuronal que en el pulmón, que es más raro, pero también muy importante.

Identificación de las necesidades individuales de cada paciente

Para evaluar bien a un paciente con una enfermedad de depósito, y no sólo la de Gaucher, se necesita una valoración multidisciplinaria porque está afectando a muchos órganos, y cada uno de ellos puede tener una manifestación distinta, aunque se interrelacionen, lo que requiere la valoración de distintos expertos.

Debe hacerse una evaluación familiar previa, ya que puede haber otros pacientes afectados, también portadores, que requieran atención. Hay que estudiar otros marcadores genéticos que influyen en las características individuales de los pacientes, tanto a la hora de valorar su enfermedad como de responder a los tratamientos. Los pacientes no responden por igual a un mismo tratamiento, lo que obliga a buscar otras alteraciones asociadas y, por último, a la hora de definir el tratamiento hay algo muy importante: se deben seguir las guías y los protocolos de actuación consensuados para que todos los pacientes sean tratados de forma uniforme, y se debe participar en ensayos clínicos que ofrecen la oportunidad de utilizar fármacos y controlar la evolución de los pacientes de forma muy estrecha y ajustada.

¿Cómo se han de medir los objetivos del tratamiento?

Uno de los objetivos es corregir la anemia. Para medirla se debe valorar la concentración de hemoglobina como parámetro fundamental: queremos corregir que el paciente tenga pocas plaquetas, trombocitopenia es su nombre técnico, y tendremos que hacer un recuento de plaquetas muy preciso y no fiarnos sólo de los que nos proporcionan los contadores automáticos, que suelen ser menos exactos que los recuentos visuales que se hacen al microscopio.



Queremos medir, y corregir, el volumen esplénico. El mejor método de hacerlo es por resonancia magnética o por ecografía; lo mismo ocurre con el tamaño del hígado. En cuanto al dolor óseo, nos encontramos que para conocer la intensidad y establecer un parámetro cuantitativo, al ser muy subjetiva su expresión, la medición debe apoyarse en escalas que nos permitan evaluar la intensidad de dolor, las cuales se obtienen a partir de un recuento de las últimas 24 h. Es una escala de dolor clásica, pero por el momento es la más objetiva disponible.

La densidad mineral ósea es otro de nuestros objetivos, porque los pacientes con esta enfermedad tienen una desmineralización, osteopenia, muy frecuente, y se mide con las técnicas de densitometría ósea.

En cuanto a la calidad de vida, se dispone de un cuestionario genérico, el SF-36, que establece el parámetro cuantitativo, y también es muy importante, en los niños, evaluar su crecimiento y el desarrollo mediante las tablas de percentiles. Dejaremos para un último lugar, por ser los menos sensibles, los biomarcadores quitotriosidasa y CCL18/PARC. Como ambos son muy difusos y no se han evaluado sus resultados de la misma manera, en un grupo de trabajo multinacional que se ha formado, se ha diseñado una herramienta en forma de cuestionario que mide la anemia, la trombocitopenia, la hepatomegalia, el dolor óseo, la densidad mineral ósea, el crecimiento y la calidad de vida. Es una publicación que se proporcionará a diferentes grupos de seguimiento para valorar a cada paciente en cada visita y nos permitirá una evaluación global de cada paciente utilizando estos marcadores. Por último, no hay que olvidar que debemos insistir en una mejora del cumplimiento de los tratamientos. Hay pacientes que no acuden regularmente a la administración del tratamiento o, si es un tratamiento oral, no lo toman de la forma adecuada.

Descripción de los resultados, ensayos y situaciones vividas en los últimos meses

Una de las más dramáticas fue el lamentable desabastecimiento de imiglucerasa que se produjo en junio de 2009. Como consecuencia de ello se realizó una reunión de consenso del Grupo Europeo de Enfermedad de Gaucher para establecer unas pautas de actuación y recomendaciones generales para todos los afectados, con el fin de identificar y hacer un seguimiento a los pacientes con mayor riesgo de presentar progresión y complicaciones, logrando que en ninguno de esos casos se diese desabastecimiento de fármacos para su tratamiento.

En España se hizo un seguimiento de 50 pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 y se recogieron datos para un análisis a partir de datos recopilados desde antes del momento de iniciarse el desabastecimiento y a los 6 meses de haberse producido.

Al analizar a los pacientes en los que se había reducido la dosis o que habían discontinuado el tratamiento se excluyó a los niños, porque se intentó respetar la continuidad del tratamiento en ese grupo, y a los que pasaron al tratamiento enzimático o al tratamiento oral. El resultado fue: de 17 pacientes en los que se redujo la dosis a la mitad y de 23 en los que se discontinuó el tratamiento. Es un trabajo recién publicado que recoge las experiencias de todos los países que participaron en el estudio; la parte española de dicho estudio trabajó sobre los siguientes datos: se observó la aparición de crisis ósea en 7 pacientes en los que se había reducido el tratamiento a la mitad y 4 pacientes que requirieron un tratamiento de soporte adicional, analgésicos, antiinflamatorios, bifosfonatos y otras medicaciones concomitantes; en el grupo que discontinuó el tratamiento sólo hubo un paciente que desarrolló una crisis ósea, tal vez porque su tratamiento pudo ser más intenso, con dosis más altas, en el tiempo previo al desabastecimiento, y 4 que requirieron soporte; en los indicadores de respuesta, la hemoglobina a los 6 meses había disminuido levemente, pero no de manera significativa; las plaquetas también se habían reducido, pero tampoco significativamente; sí se observó que los biomarcadores se habían movido de manera considerable: la quitotriosidasa había aumentado mucho en ambos grupos y el CCL18/PARC, que es un biomarcador menos sensible o que tarda más en reaccionar, no mostró significación.

Experiencias realizadas en ensayo clínico

El grupo de la doctora Giraldo ha participado en todos los ensayos realizados con las nuevas moléculas. En el de la velaglucerasa, numerado como 034 y titulado: "Respuesta

Fundamentalmente, las quejas de los pacientes de Gaucher se centran en 2 aspectos: una función física disminuida y la aparición y persistencia de dolor, provocados fundamentalmente por las alteraciones óseas.



inmunológica y clínica en pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 que pasaron de recibir imiglucerasa a velagluce-
rasa", un estudio de extensión de más de un año de duración
y que fue presentado en un reciente congreso de genética
humana en Estados Unidos, se reflejan los datos que se ex-
ponen a continuación.

Después de un año en tratamiento, los pacientes pasaban a
una fase de extensión en la que se seguía administrando el fár-
maco, seguían participando en el ensayo clínico y seguían en
observación. Participaron 41 pacientes, entre los que había
niños mayores de 2 años, con un requisito de 30 meses ante-
riores en tratamiento con imiglucerasa en dosis entre 15 y
60 U/kg cada 2 semanas y con valores estables de hemoglo-
bina y plaquetas en los 6 meses previos al inicio del estudio.

Una vez evaluados, 38 pacientes de los 41 cumplieron el es-
tudio en su totalidad: 9 en el grupo de 2-17 años, 9 en el
de 5-17 años y 29 en los mayores de 18 años. Por sexos se
dividía entre 18 varones y 20 mujeres. En cuanto a la con-
centración media de hemoglobina de la que partían, ésta era
de 13,8 g/dl, y la de plaquetas, de $162 \times 10^9/l$. Ambos eran
valores normales, requisito necesario para poder participar
en el estudio. El seguimiento a los 18 meses de tratamiento
con velagluce-
rasa, en las mismas dosis que con el fármaco
anterior, imiglucerasa, produjo como primeras evidencias una
estabilidad, nivel cero, en la concentración de hemoglobina.
El número de plaquetas incluso aumentó a partir de los 6
meses y se lograron valores superiores a los que observa-
ban antes de iniciarse el estudio.

Efectos adversos

En 34/40 pacientes se observaron efectos adversos de todo
tipo, en su mayoría de carácter leve a moderado. Debe des-
tacarse que durante la realización del estudio se expresó
cualquier efecto adverso que tuviera o no relación con el tra-

tamiento, y se constató como parte del estudio. Al menos se
constató un efecto adverso en 34 pacientes, más de uno en
11 (en relación con la droga), y durante la infusión 9, de los
que resultaron graves 5; ninguno de ellos estuvo relacionado
con el tratamiento y ninguno puso en riesgo la vida, y 4 re-
gistraron un riesgo entre leve y moderado. Sólo uno tuvo que
abandonar el tratamiento y no hubo ningún caso de desarro-
llo anticuerpos antivela-
glucerasa. Según la dosis, los que re-
cibían menos dosis tuvieron más efectos adversos que los
que recibían dosis superiores.

El Estudio 039 es un ensayo clí- nico diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de vela- glucerasa frente a imiglucerasa

Se trata de un estudio doble ciego en el que el investigador
no sabe cuál de los 2 fármacos se administra al paciente ni
el paciente sabe qué fármaco recibe, y la farmacia que pro-
porciona el fármaco tampoco sabe a qué paciente se des-
tina. Así se consigue que el paciente no se sugestione y el
investigador no se vea influido en su valoración por informa-
ción que pueda perturbarle.

El estudio comparaba los resultados en pacientes sin trata-
miento previo con ninguno de los 2 fármacos, en los que se
administró imiglucerasa y se comparó con velagluce-
rasa. El análisis se realizó al cabo de un año en 2 grupos de 17 pa-
cientes que incluían a niños desde 2 años. La concentración
de hemoglobina estaba equilibrada inicialmente en ambos
grupos, y los dos contaban con un recuento similar de pla-
quetas; asimismo, el volumen esplénico y hepático también
eran similares, y la quitotriosidasa y el CCL18/PARC estaban
también equilibrados.

A partir de un primer análisis realizado a los 9 meses, la eva-
luación de los resultados en valores de hemoglobina a 3, 6 y
9 meses, que era la intención del estudio, obtuvo valores si-
milares y no se apreciaron diferencias en cuanto a eficacia.
Respecto a la seguridad, los efectos adversos también re-
sultaron similares. No hubo ningún caso de abandono del
tratamiento y 4 pacientes, el 23%, en el grupo de imigluce-
rasa, desarrollaron anticuerpos antiimiglucerasa, frente al 0%
del grupo de velagluce-
rasa. Desarrollar anticuerpos, aunque
no sean neutralizantes y el efecto del fármaco continúe, nos
muestra que el paciente ha tenido una reacción adversa y
este aspecto adquiere una gran importancia porque requiere
un tratamiento adicional.
Por tanto, debe reseñarse que sólo en un caso el paciente

desarrolló, in vitro, anticuerpos antiimiglucerasa y antivelaglucerasa. En los que recibían velaglucerasa no se desarrollaron anticuerpos, y en el grupo de los que recibían imiglucerasa se desarrollaron anticuerpos contra el fármaco, y en un paciente se produjeron anticuerpos antivelaglucerasa, dándose lo que se denomina una reacción cruzada.

Taliglucerasa, la enzima desarrollada a partir de la zanahoria

Su primera ventaja reconocida es que carece del riesgo de contaminación viral por ser creada a partir de células vegetales, a diferencia de las que se desarrollan a partir de células de mamífero. Se transmiten proteínas y, pese a que no es muy trascendental, tiene una semivida más prolongada, un tiempo de aclaramiento mayor que la imiglucerasa, un buen perfil de distribución y un menor coste económico.

El estudio era multicéntrico, doble ciego, para evaluar y comparar la eficacia de la taliglucerasa frente a la imiglucerasa. Todavía no se ha publicado, pero sus resultados ya se conocen. El estudio se hizo sobre 30 pacientes adultos durante 9 meses, en 2 grupos: uno con 30 U/kg frente a otro de 60 U/kg, para definir la dosis más adecuada.

La variable principal del estudio era la disminución del volumen del bazo, y las variables secundarias eran: el seguimiento de la reducción del volumen del hígado, el incremento de las concentraciones de hemoglobina y el incremento en el recuento de plaquetas. Con el estudio ya terminado, y aunque se ha iniciado un ensayo abierto en niños del que todavía hoy no se conocen datos, se dan por favorables los resultados logrados, ya que los 2 tratamientos, de 30 y 60 U/kg, ofrecen los mismos niveles de eficacia.

Tratamientos por reducción de sustrato

Entre las otras formas de abordar el tratamiento, de enfoque distinto a las citadas con anterioridad, destaca el tratamiento a base de miglustat, que es un aminoazúcar que produce inhibición reversible de la enzima glucosilceramida sintasa (que es la que cataliza la reacción previa de la síntesis de esfingolípidos), es decir, que no se produce la reconstrucción del sustrato. Su uso se aprobó en Europa a finales de 2002 para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Gaucher de tipo 1 adultos con síntomas de intensidad leve o moderada en los que el tratamiento enzimático no fuera su opción, y que en los ensayos clínicos y los tratamientos en

No todos los pacientes responden igual a la misma terapia, esto obliga a buscar otras causas que potencialmente estén agravando la enfermedad de base.

práctica clínica habitual hubiesen demostrado eficacia sobre las manifestaciones de la enfermedad y sobre el mantenimiento de la respuesta.

En un estudio realizado en España sobre 9 pacientes tratados por primera vez y 15 pacientes que pasaron de imiglucerasa a miglustat, la valoración a los 48 meses demuestra el mantenimiento de las cifras de hemoglobina, una mejoría de la cifra de plaquetas en los que no habían recibido tratamiento y su mantenimiento en el otro grupo de pacientes, la reducción en el tamaño del bazo y del hígado, y la disminución del biomarcador quitotriosidasa, más acusada en los pacientes que nunca habían recibido tratamiento.

En cuanto a los cambios en la densidad mineral ósea, la osteopenia, después de 2 años en tratamiento con miglustat, según datos todavía no publicados pero en los que se está trabajando ya para su inminente publicación, se ha demostrado que el paciente que recibe miglustat después de 2 años con osteopenia previa recupera parte de su densidad original de hueso.

El otro inhibidor de sustrato, el eliglustat, es una molécula, análoga de ceramidas, que corresponde a la otra parte de la molécula que interviene en la producción de sustrato, y se ha demostrado en estudios con ratones que disminuye entre un 25 y un 60% los depósitos en hígado, pulmón y bazo. Comparado con los pertinentes controles, y en la publicación que se ha realizado este año de dichos trabajos sobre el primer ensayo clínico con pacientes que nunca habían recibido eliglustat, se ha demostrado un incremento de la hemoglobina y las plaquetas, una reducción de la quitotriosidasa, así como del volumen del hígado, bazo y CCL18/PARC. Resulta eficaz, aunque todavía presenta ciertos problemas.

La última opción de tratamiento es la de potenciar la actividad enzimática residual, que es diferente según el tipo de mutación que se tiene. Los tipos N370s o la G377 son mutaciones que dañan menos la estructura de la enzima y, mediante unas pequeñas moléculas, las chaperonas, producen una reconformación de esa molécula para incrementar la propia actividad de la enzima y reducir la velocidad de acumulación de sustrato y la variabilidad de expresión de cada uno de sus aspectos.

Turno de preguntas

En el turno de preguntas posterior a la intervención de la doctora Giraldo se puso otra vez de manifiesto el interés por trasladar a la práctica cotidiana los avances en la investigación.

¿Está demostrado el efecto óseo de la velaglucerasa?

Está en fase de análisis. Es uno de los puntos más difíciles de evaluar. De momento es aventurado anticipar datos.

¿Cuanto tiempo en tratamiento ha de pasar para ver resultados positivos?

Un mínimo de 9 meses. A los 6 meses ya se empiezan a apreciar diferencias significativas, pero en los ensayos clínicos se exigen siempre al menos 9 meses.

¿Se puede mantener el tratamiento con velaglucerasa durante el embarazo?

No hay ensayos clínicos sobre el tema, no se puede afirmar ni negar.

¿Velaglucerasa sería un tratamiento más adecuado para pacientes con hemorragias espontáneas?

No se puede contestar con seguridad, ya que antes habría que saber si esas hemorragias deben atribuirse o vincularse al hecho de tener la enfermedad de Gaucher o no. Puede que estuviese tomando aspirina o cualquier otra causa que no tenga relación.

¿Se puede pedir ya el tratamiento de velaglucerasa?

Está pendiente de aprobación en el Ministerio y sólo se contempla como uso compasivo desde 2009. Está pendiente de la aprobación del precio.

¿Es posible la administración en el domicilio del paciente?

Esta pregunta se repite desde hace 17 años y todavía no hay una respuesta general, hoy todavía no está contemplada esa prestación por las autoridades sanitarias. No se dispone del soporte institucional.

¿No se tiene en cuenta la afectación en el sistema nervioso central en la evaluación individual de cada paciente?

Se tiene en cuenta, sólo que estábamos hablando de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y no se ha detallado, pero en nuestro protocolo de estudio se contempla la evaluación sistemática de todos los órganos que puedan resultar afectados por la dolencia, sobre todo en los niños, y uno de ellos, y casi el más importante, es el sistema nervioso central.

Para cambiar de tratamiento, ¿hay que pasar un período de descanso?

En principio, no, salvo que el paciente esté en un ensayo clínico, y en ese caso se respetarán las normas del ensayo.

¿Cuáles eran los efectos adversos?

El más grave se planteó en un paciente que recibía 50 U/kg de imiglucerasa y pasó a recibir 45 U/kg de velaglucerasa; este paciente recibía en realidad 50 U/kg de velaglucerasa alfa en la primera infusión porque pesaba 82 kilos, la cual fue discontinuada porque presentó un cuadro de hipersensibilidad a aquella. Ése fue el más importante, el resto fueron poco relevantes: dolores de cabeza, un eritema, etc.

¿Cuántas U/kg de velaglucerasa hay que administrar y de qué depende?

El tratamiento medio es de 30 U/kg en cualquiera de las enzimas, pero depende del criterio médico y de cómo se establezca el tratamiento en función de la intensidad de los síntomas.

¿En caso de afectación ósea grave es igual de efectiva la imiglucerasa que la velaglucerasa?

No hay conclusiones disponibles todavía.

Si usted fuera paciente, ¿qué tratamiento se administraría teniendo síntomas medios?

No lo sé, habría que valorar la calidad de vida, los valores de hemoglobina, los huesos... Me pondría, como haría cualquier otro paciente sensato, en manos de expertos.

Con la colaboración de

