

Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Gaucher

Tool for the assessment of drugs for the treatment of inborn errors of metabolism. Gaucher disease. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA 2007/05-2

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Gaucher

Tool for the assessment of drugs
for the treatment of inborn
errors of metabolism. Gaucher
disease. *Executive summary.*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETSA 2007/05-2

Castillo Muñoz, María Auxiliadora

Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo. Enfermedad de Gaucher.

91 p.; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Enfermedad de Gaucher 2. Tratamiento Farmacológico. I. Abdel Kader Martín, Laila II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Autoras: M^a Auxiliadora Castillo Muñoz, Laila Abdel-Kader Martín.

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Política Social, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Avda. de la Innovación s/n

Edificio RENTA SEVILLA. 2^a planta

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-96990-46-3

NIPO: 477-10-060-9

Depósito Legal: SE-6041-2010

Imprime: Utreragráfica - 955 86 49 17 - utreragrafica@gmail.com.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Herramienta para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de los errores congénitos del metabolismo

Enfermedad de Gaucher

Tool for the assessment of drugs
for the treatment of inborn
errors of metabolism. Gaucher
disease. *Executive summary.*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
AEC Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad
del Sistema
Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Intereses

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de tablas y figuras	9
Abreviaturas	11
Resumen ejecutivo	13
Executive summary	15
Introducción	17
Epidemiología y etiología	17
Diagnóstico	18
Formas clínicas	22
Manifestaciones clínicas de la forma no neuropática	24
Índice de gravedad	28
Enfermedad de Gaucher y cáncer	28
Calidad de vida	30
Pronóstico	30
Tratamiento	32
Seguimiento de pacientes con la forma no neuropática	39
Principales bases de datos para el registro de pacientes	42
Justificación y objetivos del informe	47
Material y métodos	49
Búsqueda bibliográfica	49
Criterios de selección de los artículos	50
Evaluación crítica de los documentos seleccionados	50
Resultados	51
Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los artículos	51
Evaluación crítica de los documentos seleccionados	52
Herramienta	54

Discusión	69
Conclusiones	71
Referencias	73
Anexos	81
Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica	81
Anexo 2. Búsqueda en recursos de internet	84
Anexo 3. Escala de evaluación de calidad de gpc	85
Anexo 4. Herramienta para evaluar la eficacia del tratamiento en la eg	86

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Diagnóstico diferencial	20
Tabla 2. Formas clínicas	25
Tabla 3. Índice de gravedad de Zimran	29
Tabla 4. Definición del riesgo en pacientes <18 años con EG tipo 1	31
Tabla 5. Definición del riesgo en pacientes adultos con EG tipo 1	31
Tabla 6. Pacientes con EG tipo 1 que alcanzan los objetivos terapéuticos	36
Tabla 7. Tratamiento específico de la EG por la Haute Autorité de Santé	38
Tabla 8. Criterios de no indicación del tratamiento específico de la EG por la Haute Autorité de Santé	39
Tabla 9. Recomendaciones para la monitorización de niños con la EG tipo 1	40
Tabla 10. Parámetros adicionales a evaluar en el momento basal en la EG tipo 1	41
Tabla 11. Características de los pacientes con EG del registro internacional	43
Tabla 12. Características basales de los pacientes con EG tipo 1 del registro español	45
Tabla 13. Resultados de la búsqueda bibliográfica	51
Tabla 14. Artículos excluidos por resumen	51
Tabla 15. Artículos excluidos tras lectura a texto completo	52
Tabla 16. Artículos incluidos en la herramienta	52
Tabla 17. Evaluación de la calidad de las GPC	53
Tabla 18. Umbral de hemoglobina para el diagnóstico de la anemia en la EG	55
Tabla 19. Grados de trombocitopenia en función de los niveles de plaquetas	55
Tabla 20. Objetivos a nivel hematológico y tiempo para alcanzar los objetivos	56

Tabla 21. Proporción del peso del hígado y bazo en sujetos sanos	57
Tabla 22. Objetivos a nivel hepático y tiempo necesario para alcanzar los objetivos	58
Tabla 23. Objetivos a nivel esplénico y tiempo necesario para alcanzar los objetivos	58
Tabla 24. Objetivos a nivel óseo y tiempo para alcanzar objetivos	62
Tabla 25. Objetivos a nivel pulmonar	63
Tabla 26. Puntuaciones de calidad de vida en la población general española en el cuestionario SF-36	64
Tabla 27. Objetivos a nivel de calidad de vida	64
Tabla 28. Criterios de pérdida de los objetivos alcanzados	68
Figura 1. Árbol de decisión para el inicio del TRE	38
Figura 2. Algoritmo para el tratamiento específico de la EG en la infancia según los objetivos terapéuticos.	40
Figura 3. Actividad de la quitotriosidasa durante el TRE.	66

Abreviaturas

ALT: Alanina aminotransferasa
AST: Aspartato aminotransferasa
BHE: Barrera hematoencefálica
DE: Desviación estándar
DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry
DEQCT: Dual-Energy Quantitative Computed Tomography
DMO: Densidad Mineral Ósea
EC: Ensayo Clínico
EECC: Ensayos Clínicos
ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina
EG: Enfermedad de Gaucher
EMA: European Medicines Agency
EPAR: European Public Assessment Report
FDA: Food and Drug Administration
GC: Glucosilcerámica
GPC: Guías de Práctica Clínica
Hb: Hemoglobina
HTP: Hipertensión Pulmonar
MIP: Macrophage Inflammatory Protein
PARC: Pulmonary Activated-Related Chemokine
QCSI: Quantitative Chemical Shift Imaging
RMN: Resonancia Magnética Nuclear
RX: Radiografía simple
SNC: Sistema Nervioso Central
SSI: Severity Score Index
TAC: Tomografía Axial Computerizada
TMO: Trasplante de Médula Ósea
TRE: Tratamiento de Reemplazo Enzimático
TRS: Terapia de Reducción de Sustrato
UE: Unión Europea
UI: Unidades Internacionales

Resumen ejecutivo

Antecedentes y justificación:

Cada vez son más frecuentes las situaciones donde se demanda una rápida evaluación de las terapias específicas, utilizadas en los errores congénitos del metabolismo (ECM), como la enfermedad de Gaucher (EG). Sin embargo, tanto por la epidemiología de los ECM, como por cuestiones éticas, los estudios de eficacia de los tratamientos específicos de estas enfermedades suelen tener escasa validez interna. Esto justifica, el desarrollo de una herramienta metodológica que facilite el desarrollo y evaluación crítica de estudios cuyo objetivo sea evaluar la eficacia de tratamientos específicos, en los pacientes con EG tipo 1. En base a la evidencia disponible, para la elaboración de la herramienta se analiza:

- La relevancia clínica y magnitud de cambio deseable en las variables de interés, para evaluar la eficacia del tratamiento específico en los pacientes con EG tipo 1.
- Los objetivos terapéuticos clínicamente relevantes a alcanzar tras el inicio del tratamiento y el mantenimiento de los mismos.

Metodología:

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos referenciales, enfocada a identificar las variables y los objetivos terapéuticos clínicamente relevantes.

Los criterios de selección de los artículos incluidos en la revisión sistemática fueron: población (pacientes con EG tipo 1), intervención (tratamiento específico para la EG tipo 1), resultados (variables de eficacia) y diseño [revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica (GPC) y documentos de consenso].

Resultados:

A partir de la evidencia revisada se considera que las variables de eficacia de mayor relevancia clínica en la EG a nivel hematológico, son la anemia y la trombocitopenia; a nivel visceral, los cambios en el volumen esplénico y hepático; a nivel óseo, la aparición de crisis óseas, fracturas patológicas y la necesidad de cirugía de reemplazo articular. La valoración de la calidad de vida se determina utilizando el cuestionario validado SF-36.

Conclusiones:

- Se proporciona el listado de variables clínicamente relevantes, para monitorizar el tratamiento y evaluar la eficacia de forma individualizada en pacientes con la EG tipo 1.
- La eficacia del tratamiento específico se mide principalmente a través de variables subrogadas y no a través de variables clínicas relevantes.
- Los resultados de este estudio proporcionan a los diferentes profesionales sanitarios una herramienta para iniciar y evaluar estudios clínicos que evalúen la eficacia del tratamiento específico en pacientes con EG tipo 1.

Executive summary

Title: Tool for the assessment of drugs for the treatment of Inborn Errors of Metabolism. Gaucher disease.

Authors: M^a Auxiliadora Castillo Muñoz and Laila Abdel-Kader Martín.

Background:

There have been increasing the situations in which a brief assessment of specific therapies for Inborn Errors of Metabolism (IEM) is requested, as it happens with Gaucher disease (GD). Nevertheless, the efficacy of specific treatments for these diseases usually has a poor internal validity, both for the IEM epidemiology as well as for ethical reasons. This justifies the development of a methodological tool, which facilitates the development, analysis and critical assessment of studies which objectives are to appraise the efficacy of the specific treatments in patients with GD type 1. In order to create the tool, there has to be carried out according to the available evidence, an analysis of:

- The clinical relevance and the desirable magnitude of change in the endpoints of interest to assess the efficacy of the specific treatment in patients with GD type 1.
- The clinically relevant therapeutic objectives to be reached after initiating the treatment as well as their maintenance.

Methodology:

A systematic review of the literature was conducted in the main referential databases in order to identify both the endpoints and therapeutic objectives of clinical relevance.

The selection criteria of the papers included in the systematic review were: population (patients with GD type 1), intervention (specific treatment for the GD type 1), outcomes (efficacy endpoints) and design [systematic reviews, clinical practice guidelines (CPG) and consensus documents].

Results:

The reviewed evidence indicates that the efficacy endpoints with a higher clinical relevance in the GD at haematological level are anaemia and thrombocytopenia; at visceral level, changes in spleen and liver volume; at bone level, appearance of bone crisis, pathologic fractures and need of joint replacement surgery. The quality of life is measured with the validated health survey SF-36.

Conclusions:

- The results provide the list of clinically relevant endpoints which will be used for monitoring the treatment and assess efficacy individually.
- The efficacy of the specific treatment is mainly measured through surrogate endpoints and not through clinically relevant endpoints.
- The results of this study supply the health professionals a help to start and assess clinical studies that assesses the efficacy of the specific treatment in patients with AFD.

Introducción

Epidemiología y etiología

La enfermedad de Gaucher (EG) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, multisistémica y crónica. Desde el punto de vista etiopatológico, la EG es una enfermedad de depósito lisosomal.

Desde el punto de vista epidemiológico, es una enfermedad rara. La EG es la más prevalente de un grupo de más de 40 enfermedades lisosomales, que en conjunto afectan a 1/7.700 recién nacidos(1). En Europa, la prevalencia estimada de la EG es de 2/100.000 personas. La EG tipo 3 o forma neuropática crónica es aún más infrecuente. Se ha estimado que esta forma clínica afecta a 0,05/100.000 personas(2). La EG se detecta en todas las razas. Sin embargo, su prevalencia es mayor entre la población judía de origen Ashkenazi (1/1.000 nacimientos), con una frecuencia estimada de portadores de 1/14 personas(3;4). En España, la tasa de pacientes con EG es de 0,70/100.000 habitantes(5).

La EG se produce por un déficit enzimático, que es consecuencia de una mutación en un gen localizado en la región 1q21 del cromosoma 21. Este gen codifica una enzima lisosomal β -glucosidasa ácida, denominada glucocerebrosidasa. La actividad insuficiente de esta enzima conlleva la acumulación de su sustrato, glucosilcerámica (GC). La mutación en el gen prosaposina que codifica la saposina C, también conlleva la acumulación de GC. La saposina C es una proteína activadora lisosomal que precisa la β -glucosidasa ácida, para desarrollar su actividad catalítica(6;7). Existen más de 300 mutaciones, debidas a sustituciones de una base, inserciones y deleciones, que producen una proteína anómala, que se degrada rápidamente o que está parcialmente conformada(6).

La GC se acumula en el sistema mononuclear fagocítico, especialmente en los histiocitos del bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, células de Kupffer del hígado, osteoclastos, células de la microglía del sistema nervioso central (SNC), macrófagos alveolares e histiocitos del tracto gastrointestinal, genitourinario y del peritoneo(4).

La acumulación de GC en las células de Kupffer hepáticas y en los macrófagos del bazo da lugar al aumento de estos órganos. El hiperesplenismo resultante puede producir anemia progresiva y trombocitopenia. La acumulación de GC en la médula ósea se asocia con osteopenia, lesiones líticas, fracturas patológicas, dolor crónico, crisis óseas, infartos óseos y osteonecrosis(8).

Con finalidad clínica, la EG se divide en los tipos neuropático (tipos 2 y 3) y no neuropático (tipo 1):

- *Forma no neuropática o tipo 1*: representa el 94% de los casos de la EG. Generalmente, se presenta en la edad adulta. No obstante, existe una gran variabilidad en el momento y en la forma de presentación. En ocasiones, los pacientes carecen de sintomatología de la enfermedad. La EG tipo 1 se caracteriza por la ausencia de daño cerebral primario. La anemia y la trombocitopenia pueden ser graves. Las manifestaciones óseas son las que producen mayor morbilidad, incapacidad a largo plazo y alteraciones en la calidad de vida(8;9).
- *Forma neuropática aguda o tipo 2*: es la forma clínica menos frecuente de la EG (1% de los casos) y que presenta manifestaciones clínicas de mayor gravedad. En la EG tipo 2 puede existir importante afectación del SNC. Generalmente, en los niños, la mortalidad se produce antes de los 2 años de edad.
- *Forma neuropática crónica o tipo 3*: se presenta en niños y adolescentes y representa el 5% de los casos de la EG. Esta forma clínica afecta al SNC, progresa lentamente y tiende a la cronicidad.

Diagnóstico

Hasta 1980, el diagnóstico se basaba, principalmente, en las manifestaciones clínicas y en el examen histológico de la médula ósea. Mediante esta prueba invasiva se detecta la presencia de células de Gaucher (macrófagos que acumulan GC). El diagnóstico erróneo era frecuente, debido a que se han descrito células muy similares, denominadas “células pseudo-Gaucher”, en enfermedades como leucemia crónica granulocítica, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma plasmocitoide, enfermedad de Hodgkin y talasemia.

Actualmente, el diagnóstico definitivo de la EG se realiza en base a:

- Determinación de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa.
- Pruebas genético-moleculares, para la determinación de los alelos responsables de la EG, que proporcionan una confirmación adicional del diagnóstico. Sin embargo, estas pruebas no deben utilizarse en sustitución a la determinación de la actividad enzimática.
- En poblaciones donde existe una alta prevalencia de la EG, causada por un número relativamente pequeño de mutaciones (por ejemplo, en los judíos Ashkenazi), las pruebas de ADN pueden ser de ayuda

para el diagnóstico. El análisis de ADN es también de utilidad para identificar pacientes homocigóticos asintomáticos y portadores de la enfermedad, en familiares cercanos a personas diagnosticadas de la EG. Los portadores no desarrollan esta enfermedad, que es autosómica recesiva(10).

- Determinación de los marcadores biológicos, utilizados en la monitorización de la EG.

A.1. Diagnóstico clínico

La sospecha clínica de la EG se basa en(6):

- Antecedentes en familiares de primer grado.
- Presencia de visceromegalias no atribuibles a otras causas.
- Crisis óseas, principalmente en la infancia.
- Necrosis aséptica en la articulación coxofemoral.
- Presencia de anemia y/o trombocitopenia.
- Alteraciones neurológicas.
- Alteraciones cardíacas o pulmonares, como la hipertensión pulmonar (HTP), sin causas que las justifiquen.
- Apraxia oculomotora.

Se debería realizar un diagnóstico diferencial con patologías como las indicadas en la Tabla 1, cuando en un paciente se observan los signos clásicos de la EG (anemia, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia y manifestaciones óseas)(10).

A.2. Pruebas de laboratorio

A.2.1. Estudio de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa

A.2.1.1. Estudio de la actividad enzimática en pacientes sintomáticos.

La forma más eficiente y fiable para establecer el diagnóstico de la EG es la determinación, a través de técnicas fluorimétricas, de la actividad de la enzima glucocerebrosidasa, en leucocitos de sangre periférica o mediante cultivo de fibroblastos, obtenidos de una biopsia cutánea(11;12).

Los pacientes afectados se distinguen adecuadamente de los portadores de la EG y de la población normal, por presentar una disminución de la actividad enzimática.

En los leucocitos de sangre periférica, una actividad de la glucocerebrosidasa entre el 0-30% del valor normal confirma la presencia de la EG(6;7;12).

La actividad enzimática residual no permite diferenciar entre las diferentes formas clínicas, ni predecir la gravedad de la EG(10-12).

Tabla 1. Diagnóstico diferencial
Enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas (leucemias, linfomas y mieloma múltiple)
Anemia hemolítica
Trombocitopenia idiopática
Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (en la que se observa osteonecrosis)
Osteomalacia
Hiperparatiroidismo
Amiloidosis
Déficit de saposina C (se acumula GC pero no existe déficit de glucocerebrosidasa)
Enfermedades lisosomales: <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Niemann-Pick tipo A, B y C, enfermedad de Wolman y mucopolisacaridosis tipo I y II (en todas estas enfermedades se observa hepatomegalia) • Gangliosidosis GM2 y sialidosis tipo 1 (en las que se observan convulsiones mioclónicas) • Gangliosidosis GM1 y mucopolisacaridosis tipo IV y VII (en estas enfermedades se presenta <i>hydrops fetalis</i>)
Ictiosis congénita autosómica recesiva
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad metastásica

A.2.1.2. Estudio de la actividad enzimática en portadores.

La determinación de la actividad de la glucocerebrosidasa no es fiable para el diagnóstico de portadores de la EG, debido al solapamiento en los valores de actividad enzimática entre los portadores de la enfermedad y la población normal(11).

A.2.2. Examen de la médula ósea

El examen de la médula ósea puede revelar la presencia de células de Gaucher, que se caracterizan por citoplasma de apariencia fibrilar y núcleo excéntrico. No obstante, se debe considerar que los cambios en la médula

ósea son inespecíficos y que esta prueba de diagnóstico no es fiable, ya que las células de Gaucher pueden ser similares en su apariencia a otras células que aparecen en otras enfermedades lisosomales o a las células pseudo-Gaucher observadas en algunas neoplasias hematológicas, especialmente en la leucemia granulocítica crónica(10;12).

A.2.3. Estudio genético-molecular

Las pruebas de ADN han mejorado el diagnóstico de la EG, no sólo en los pacientes, sino también en los portadores de la enfermedad. Se recomienda la realización de estas pruebas en los familiares de los pacientes(11;12).

Los pacientes con las mismas mutaciones genéticas pueden presentar grandes variaciones en las manifestaciones clínicas de la EG, debido a que otros factores distintos al genotipo, como los factores epigenéticos y/o ambientales, contribuyen a la expresión fenotípica.

La determinación de las mutaciones en la EG permite relacionar el genotipo y fenotipo con el pronóstico de la enfermedad. La mutación *N370S* en homocigosis se observa más frecuentemente en pacientes adultos con afectación moderada(8). Este genotipo es el que presenta mayores variaciones en la expresión clínica. La gran mayoría de los pacientes con la mutación *N370S* en homocigosis pueden presentar afectación leve o no manifestar síntomas. La presencia de al menos una copia de la mutación *N370S* se asocia con la forma no neuropática(9;13).

Los genotipos que incluyen los alelos *84GG* o *L444P* están vinculados, aunque no de forma exclusiva, con el desarrollo de la forma neuropática. Estos genotipos se asocian con pacientes más graves y que presentan síntomas durante la infancia(8).

Los estudios realizados en los pacientes españoles indican que la mutación *N370S* es la más frecuente en España (46%). La segunda mutación más frecuente es la mutación *L444P* (19%).

Formas clínicas

Existen tres tipos. La clasificación se basa en la existencia de afectación neurológica primaria y en la progresión de la enfermedad.

B.1. Enfermedad de Gaucher tipo 1 o forma no neuropática

La EG tipo 1 es la forma clínica más frecuente de la EG. La sintomatología en esta forma clínica puede iniciarse a cualquier edad. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con EG tipo 1 son diagnosticados antes de los 10 años y de estos pacientes, el 68% es diagnosticado antes de los 5 años de edad(14).

La EG tipo 1 se caracteriza, fundamentalmente, por afectación hematológica, visceral y ósea, así como por la ausencia de afectación cerebral primaria. En general, el comienzo temprano de los síntomas, en la primera o segunda década de la vida puede predecir de forma adecuada la velocidad de progresión y la gravedad(9).

Las manifestaciones clínicas se inician en la edad pediátrica con epistaxis, hematomas o equimosis ante traumatismos menores, debidos a la trombocitopenia y al déficit de factores de coagulación, secundarios a disfunción hepática o secuestro esplénico(10). Es frecuente la hipergammaglobulinemia policlonal(3).

A diferencia de otras enfermedades lisosomales, la visceromegalia, con predominio de la esplenomegalia es característica de la EG y puede producir un abdomen prominente(10;15).

A nivel óseo, la EG puede manifestarse con crisis muy dolorosas o puede existir enfermedad ósea ampliamente diseminada, pero casi asintomática. Por tanto, la falta de sintomatología no puede interpretarse como ausencia de enfermedad ósea(9). Las primeras crisis óseas suelen presentarse en la primera década de la vida y pueden estar asociadas a fiebre y leucocitosis. Las crisis óseas son episodios de dolor intenso, localizado en cadera, rodilla o fémur y que se corresponden con las manifestaciones clínicas de osteonecrosis, procesos de necrosis avascular (localización típica en cabeza de fémur o húmero), lesiones líticas o pequeños infartos óseos. Las crisis óseas pueden durar de una a varias semanas(16) y su incidencia tiende a disminuir con la edad(9). Hasta en el 80% de los pacientes puede observarse, en la tibia proximal o en el fémur distal, una deformidad asintomática en forma de matraz de *Erlenmeyer*, debida a la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher(17).

La visceromegalia suele estabilizarse con el transcurso de los años. Sin embargo, los síntomas óseos progresan, pudiendo originar osteoporosis, fracturas patológicas y deformación ósea. Frecuentemente, los pacientes con EG tipo 1 se someten a cirugía de reemplazo articular a edades tempranas.

Los niños con EG tipo 1 presentan retraso en el crecimiento, en la maduración esquelética y en el desarrollo de la pubertad(8).

Con menor frecuencia, la EG puede ocasionar sintomatología pulmonar(7). La afectación pulmonar puede presentarse como infiltración intersticial, consolidaciones alveolares/lobulares o HTP, originada por oclusión capilar por las células de Gaucher.

Puede existir afectación neurológica como consecuencia de la afectación ósea (colapso vertebral y compromiso de los nervios periféricos por compresión ósea) o de la afectación hematológica (hematomas subdurales o del SNC)(10;15). Un porcentaje reducido de los pacientes desarrolla sintomatología parkinsoniana, refractaria al tratamiento convencional(18).

B.2. Enfermedad de Gaucher tipo 2 o forma neuropática aguda

La prevalencia de la forma neuropática aguda es muy baja. Existe afectación neurológica desde el nacimiento y se produce un rápido deterioro cerebral, como consecuencia de la acumulación de GC. La edad mediana de mortalidad es de 9 meses(15;19;20).

El aumento de tamaño del hígado y bazo se inicia alrededor de los tres meses. Es característica la presencia de signos piramidales (opistótonos, espasticidad y trismus), afectación bulbar (estridor, estrabismo y trastornos de la deglución), epilepsia mioclónica y alteración de la oculomotricidad (apraxia oculomotora y nistagmo optocinético). La afectación piramidal está siempre asociada a deterioro cognitivo y es un signo de mal pronóstico(21). En esta forma clínica puede aparecer también, infiltración pulmonar que produce fibrosis e HTP, que puede complicarse con aspiraciones debidas a la afectación bulbar.

Se ha descrito una variante letal perinatal de la EG tipo 2, con un comienzo de los síntomas más precoz, en recién nacidos que presentan *hydrops fetalis* o manifestaciones dermatológicas, tipo colodión e ictiosis congénita. Los pacientes con esta variante mueren en las primeras semanas de vida(9).

B.3. Enfermedad de Gaucher tipo 3 o forma neuropática crónica

La forma neuropática crónica es poco prevalente. Las manifestaciones clínicas empiezan en la infancia y adolescencia. El SNC puede estar afectado, aunque normalmente no existe afectación a nivel bulbar. Los síntomas y

signos, como el aumento de tamaño del hígado y bazo, varían de intensidad. La alteración de la oculomotricidad puede ser el único síntoma clínico detectable.

Existen tres subvariantes:

- *EG tipo 3a*: se presenta con afectación visceral leve o moderada, pero con crisis mioclónicas progresivas y graves, que conducen a la muerte en las dos primeras décadas de la vida.
- *EG tipo 3b*: puede presentar afectación visceral y ósea graves, con leve afectación del SNC.
- *EG tipo 3c*: está asociada con el genotipo *D409H/D409H*. Los pacientes con esta variante de la EG presentan hidrocefalia, opacidad corneal y calcificaciones de las válvulas aórtica y/o mitral y de la aorta ascendente. La afectación a nivel óseo y visceral es mínima(15;19;20).

En la Tabla 2 se indican las principales características de las formas clínicas de la EG(7).

Manifestaciones clínicas de la forma no neuropática

La EG es una enfermedad multisistémica, caracterizada por gran variabilidad en las manifestaciones clínicas y en su evolución.

Principales características clínicas de la EG tipo 1(6):

- Aumento de tamaño del hígado y bazo.
- Afectación ósea, con una morbilidad elevada. En la mayoría de los pacientes se produce osteoporosis, osteolisis y manifestaciones derivadas de la expansión celular, que le confieren al hueso mayor fragilidad y dan lugar, en ocasiones, a fracturas. Son características las deformaciones en forma de matraz de *Erlenmeyer*, con disminución del espesor cortical en el extremo distal del fémur y en la tibia proximal. Las crisis óseas son frecuentes y están relacionadas con la aparición de necrosis o infartos óseos. Los niños con manifestaciones óseas presentan retraso en el crecimiento.
- Con menor frecuencia, existe afectación pulmonar, cardíaca y renal.

Tabla 2. Formas clínicas

	Forma no neuropática (Tipo 1)	Forma neuropática aguda (Tipo 2)	Forma neuropática crónica		
			Tipo 3a	Tipo 3b	Tipo 3c
Prevalencia	>94%	≈1%	4%		
Periodo de comienzo	Desde la infancia hasta la edad adulta	Menores de 1 año	Mayores de 10 años	Infancia (menores de 5 años)	Desde los 2 a los 20 años
Hepatoesplenomegalia	+ a +++	± a +	± a +	+++	+
Enfermedad ósea	+ a +++	-	-	+++	-
ECV	-	-	-	-	+++
Neurodegeneración	-	+++	+	-	±
Origen étnico	Panétnico o judíos Ashkenazi	Panétnico	Norbottnian (subtipo de Suecia)	Panétnico	Panétnico
Supervivencia	6-80 años	9-11 meses	2ª-4ª década de la vida		

-: ausente +++: grave ECV: enfermedad cardiovascular

C.1. Manifestaciones clínicas a nivel hematológico

La anemia puede contribuir a la aparición de debilidad y fatiga y los pacientes pueden requerir múltiples transfusiones de concentrados de hemáties. La anemia puede ser consecuencia de hemólisis secundaria a hiperesplenismo, hemodilución o secuestro esplénico. En los pacientes esplenectomizados, la anemia puede ser debida a depresión eritropoyética asociada a la acumulación de células de Gaucher que provocan el desplazamiento del tejido hematopoyético(8).

La trombocitopenia se produce como consecuencia del hiperesplenismo y/o infiltración de la médula ósea con células de Gaucher. Se pueden producir hematomas o hemorragias(8).

La leucopenia es frecuente, pero rara vez contribuye a la aparición de infecciones recurrentes(8).

En los pacientes esplenectomizados y sin tratamiento específico para la EG, la gravedad de la anemia y de la trombocitopenia es menor que en los pacientes con bazo(14).

C.2. Manifestaciones clínicas a nivel visceral

El volumen hepático en los pacientes esplenectomizados es mayor que en los pacientes con bazo. El 40% de los pacientes esplenectomizados vs. el 17% de los pacientes con bazo presenta volúmenes hepáticos superiores a 2,5 veces el valor normal(14).

La mediana de volumen del bazo es de 15,2 (rango:1,2-93,3) veces el valor normal(14).

La mayoría de los pacientes no tienen síntomas relacionados con la visceromegalia, sin embargo, algunos pacientes presentan distensión abdominal y/o anorexia. También, se pueden producir infartos dolorosos. No existe relación entre el grado de esplenomegalia y el desarrollo de infartos sintomáticos(22).

C.3. Manifestaciones clínicas a nivel óseo

La afectación ósea es multifactorial. Pueden coexistir aumento de la presión mecánica intraósea, oclusión vascular e interferencia con los osteoblastos y osteoclastos durante el recambio óseo(23).

Manifestaciones de la EG a nivel óseo(6;24):

- Enfermedad focalizada: lesiones líticas o escleróticas asociadas a la aparición de isquemia, infartos, trombosis y procesos inflamatorios, que ocasionan dolor óseo y pueden progresar hasta la osteonecrosis.
- Enfermedad local: se producen alteraciones de la remodelación ósea, deformidades en forma de matraz de *Erlenmeyer* y disminución del espesor cortical.
- Osteopenia y osteoporosis generalizadas.

El proceso de infiltración medular se inicia en la columna lumbar y se extiende a las metáfisis y diáfisis femorales y finalmente, a las epífisis. Suele ocurrir de manera bilateral, aunque no siempre simétrica.

La enfermedad ósea es a menudo dolorosa, incapacitante y afecta a la calidad de vida de los pacientes. La afectación ósea puede producir pérdida

de funcionalidad como consecuencia de las fracturas, las deformidades subcondriales de las articulaciones y el colapso de la cabeza del húmero o fémur. También, puede ocasionar dolor crónico, agudo y crisis óseas, que pueden cursar con elevación periostal, leucocitosis y fiebre(24).

El 94% de los pacientes presenta evidencia de al menos una manifestación de enfermedad ósea. Un 63% de los pacientes presenta antecedentes de dolor óseo y un 33% ha experimentado al menos una crisis ósea. La sintomatología ósea es más frecuente en los pacientes esplenectomizados. El 42% de los pacientes menores de 10 años presenta crisis óseas(14).

La densidad mineral ósea (DMO) media en los adultos con la EG es menor que en los adultos sanos y se correlaciona con el grado de afectación visceral(25).

C.4. Manifestaciones clínicas a nivel pulmonar

Las manifestaciones pulmonares son poco frecuentes y generalmente están relacionadas con la afectación vascular. Si el paciente desarrolla HTP, el pronóstico de la enfermedad es muy desfavorable. Se pueden originar infiltrados perivasculares, peribronquiales y de regiones septales, que ocasionan fibrosis intersticial o producen ocupación de los alvéolos, causando consolidación pulmonar progresiva. Radiológicamente, se observa opacificación reticular bilateral y patrón retículo-nodular(6).

C.5. Manifestaciones clínicas en pediatría

El 40% de los niños menores de 18 años y sin tratamiento específico presenta anemia, el 9% trombocitopenia inferior a 60×10^3 plaquetas/ μL , el 51% esplenomegalia grave, el 16% hepatomegalia grave, el 27% dolor, el 9% crisis óseas, el 20% osteopenia, el 8% necrosis avascular, el 8% infartos óseos y el 2% desarrolla nuevas fracturas. El crecimiento del 34% de los niños con EG es inferior al percentil 5 (ajustado por edad y sexo)(26).

La anemia y la hepatoesplenomegalia son más frecuentes en los niños menores de 6 años. La enfermedad ósea grave y la trombocitopenia $<60 \times 10^3$ / μL son más frecuentes en los niños mayores de 12 años.

Índice de gravedad

La heterogeneidad clínica de la EG dificulta el estudio comparativo de los pacientes. Zimran *et al.* propusieron el *Severity Score Index* o índice de gravedad (*SSI*) para sistematizar los criterios clínicos de la EG.

El *SSI* se determina de acuerdo a la edad con la que aparecen los primeros síntomas, gravedad de las citopenias, grado de hepatoesplenomegalia, esplenectomía, edad a la que ésta se realiza, enfermedad ósea y afectación de otros órganos.

La puntuación del índice de gravedad oscila entre 0 y 30. Una puntuación inferior a 10 indica EG leve, entre 11-25 indica EG moderada y una puntuación mayor a 25 indica EG grave(7).

A pesar de su utilidad práctica, el *SSI* presenta algunas deficiencias, como la ausencia de correlación con la necesidad de tratamiento. Este índice de gravedad fue desarrollado en el periodo pretratamiento. A pesar de que el *SSI* inicial se modificó para incorporar los volúmenes de órganos, marcadores serológicos de la función hepática y determinaciones subjetivas del dolor, se asigna demasiado peso a las pruebas de imagen anómalas y a la esplenectomía, osteonecrosis y reemplazo articular. Debido a esto, el *SSI* no es suficientemente sensible para definir los cambios terapéuticos, que evolucionan lentamente con el tiempo(27).

En la Tabla 3 se indica la puntuación para cada variable para el cálculo del índice de gravedad de la EG(28).

Enfermedad de Gaucher y cáncer

Según un estudio europeo, el riesgo de cáncer y de neoplasias hematológicas, en los pacientes con la EG es de 2,5 y 12,7 veces mayor, respectivamente, que el riesgo en la población general. El riesgo de mieloma múltiple es de 51,1 y el de carcinoma hepatocelular de 141,3(29).

En otro estudio se indica que el 65% de los casos de cáncer del registro internacional se producen en pacientes mayores de 50 años. No existen diferencias en la incidencia de cáncer entre los pacientes con tratamiento específico (4,6%) y los pacientes sin tratamiento (4,4%). El riesgo de desarrollar cáncer, en los pacientes con la EG es de 0,79 (IC 95%:0,67-0,94). Tampoco se observa un mayor riesgo de sufrir tumores sólidos o neoplasias hematológicas, a excepción del mieloma múltiple. Estos pacientes presentan un riesgo 5,9 veces mayor de presentar mieloma múltiple que la población general estadounidense(30).

Por tanto existe controversia en relación a la susceptibilidad para desarrollar cáncer en los pacientes con la EG. Aunque parece que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar mieloma múltiple.

Tabla 3. Índice de gravedad de Zimran		
VARIABLES		PUNTOS
Citopenias	No esplenectomizado	1
	Esplenectomizado	
	Leucopenia	1
	Anemia	1
Esplenomegalia	Trombocitopenia	1
	No	0
	Leve	1
	Moderada	2
Esplenectomía	Masiva	3
	3	
Hepatomegalia	No	0
	Leve	1
	Moderada	2
	Masiva	3
Enzimas hepáticas	Normales	0
	Alguna elevada	1
	Todas elevadas	2
Signos clínicos de hepatopatía		4
Afectación del SNC		20
Afectación de otros órganos (pulmón, riñón, etc.)		4
Afectación ósea (detectada por RX convencional)		
Objetiva	No signos, ni síntomas	0
	Signos radiológicos	1
Subjetiva	Ausencia de dolor	0
	Dolor leve/ocasional	2
	Dolor crónico (no relacionado con las fracturas)	3
Fracturas	No	0
	Post-traumática	1
	Necrosis avascular o fractura patológica	5

Calidad de vida

En la evaluación de la percepción de la enfermedad por los pacientes se utiliza el cuestionario de salud SF-36 que consta de 36 ítems. En estos ítems se exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física, función social, limitaciones por los problemas físicos, limitaciones por los problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción de la salud general. La puntuación es directamente proporcional al estado de salud. El cuestionario SF-36 aporta dos puntuaciones sumarias, una física y otra mental(31;32).

En los pacientes con la EG tipo 1 sin tratamiento específico, la calidad de vida se encuentra disminuida en relación a la población general. Los factores asociados a una menor calidad de vida son la presencia de esplenectomía, edad avanzada y manifestaciones clínicas óseas como dolor óseo crónico, fracturas, reemplazo articular y osteonecrosis(33).

Pronóstico

La EG tipo 1 tiene un pronóstico muy variable. Se estima que el 60% de los pacientes homocigotos para la mutación *N370S* no precisará atención médica(34).

En las Tablas 4 y 5 se muestra la clasificación de pacientes menores de 18 años(18;35) y adultos(35), en función del riesgo de desarrollo de manifestaciones clínicas graves, en base a la evaluación basal.

En los pacientes con EG tipo 1, incluidos en el registro internacional, la esperanza de vida es de 68,2 años. Esto supone una esperanza de vida 8,9 años menor que la de la población general estadounidense. En los pacientes esplenectomizados, la esperanza de vida es de 63,9 años y en los pacientes no esplenectomizados es de 72,0 años. Según género, la esperanza de vida es de 66,9 y 70,0 años en hombres y mujeres, respectivamente(36).

Las principales causas de mortalidad son tumores, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebrovascular, con una mediana de edad de 72, 58 y 64 años, respectivamente. En la mortalidad asociada a tumores, la mediana de edad es similar a la observada en la población general. Mientras que en la mortalidad de origen cardiovascular y cerebrovascular, la mediana de edad es menor en los pacientes con EG tipo 1(36).

La esperanza de vida de los pacientes del registro internacional podría estar sobrestimada, debido a que los pacientes con fenotipos más graves podrían haber fallecido muy jóvenes, sin haber sido incluidos en el registro. Además, algunas muertes podrían no estar registradas debido al carácter voluntario de la notificación(36).

Otras causas de mortalidad son las secuelas de enfermedad ósea grave, complicaciones hemorrágicas, infecciones, insuficiencia hepática o enfermedad pulmonar grave(24).

Tabla 4. Definición del riesgo en pacientes <18 años con EG tipo 1

Riesgo alto (una o más de las siguientes características)

- Enfermedad sintomática con manifestaciones de dolor óseo o abdominal, astenia, debilidad y caquexia.
- Retraso del crecimiento.
- Evidencia de afectación ósea, incluyendo la deformidad asintomática en forma de matraz de Erlenmeyer.
- Recuento plaquetario $\leq 60.000/\text{mm}^3$ y/o episodios hemorrágicos anormales.
- Hemoglobina 2g/dL por debajo del límite inferior de normalidad, según edad y sexo.
- Afectación de la calidad de vida.
- Hermano con EG grave.

Riesgo normal

Cualquier niño con déficit de glucocerebrosidasa y síntomas clínicos

Tabla 5. Definición del riesgo en pacientes adultos con EG tipo 1

Riesgo alto (una o más de las siguientes características)

- Enfermedad ósea sintomática (osteopenia de moderada a grave, dolor óseo crónico, crisis óseas, necrosis avascular, fracturas patológicas y cirugía de reemplazo articular).
- Afectación de la calidad de vida.
- Enfermedad cardiopulmonar, incluyendo HTP.
- Recuento plaquetario $\leq 60.000/\text{mm}^3$ y/o episodios hemorrágicos anormales.
- Hemoglobina $\leq 8\text{g/dL}$ o anemia sintomática y necesidad de transfusiones.
- Enfermedad hepática significativa (infartos, hepatomegalia $>2,5$ veces el valor normal, hipertensión portal).
- Enfermedad esplénica significativa (infartos, esplenomegalia >15 veces el valor normal).
- Enfermedad renal significativa.

Riesgo bajo (todas las características siguientes)

- Función normal a nivel hepático, pulmonar, renal y cardíaco.
- Afectación mínima de la calidad de vida.
- Ausencia de progresión de la enfermedad de forma reciente.
- Enfermedad ósea limitada a osteopenia leve y deformidad asintomática en forma de matraz de Erlenmeyer.
- Recuento plaquetario $>60.000/\text{mm}^3$ en 3 determinaciones.
- $\text{Hb} > 10,5\text{g/dL}$ en mujeres y $\text{Hb} > 11,5\text{g/dL}$ en hombres.
- Volumen hepático $<2,5$ veces el valor normal.
- Volumen esplénico <15 veces el valor normal.

Tratamiento

D.1. Tratamiento no específico

D.1.1. Esplenectomía

La esplenectomía parcial o total se ha realizado en pacientes con esplenomegalia masiva, con áreas significativas de infarto y con trombocitopenia grave persistente.

Existe controversia acerca de si la esplenectomía acelera las consecuencias de la acumulación de GC en localizaciones extraesplénicas (hígado y médula ósea) o si por el contrario, la esplenectomía se ha indicado en fenotipos con una mayor gravedad de la EG, en los que el tamaño hepático y la afectación ósea son mayores(14).

En la actualidad, la esplenectomía no está indicada como procedimiento rutinario. No obstante, en algunas circunstancias puede ser necesaria (cuando se debe lograr rápidamente la hemostasia, como consecuencia de trombocitopenia grave persistente)(24;37).

D.1.2. Transfusiones sanguíneas

Los pacientes con anemia grave y hemorragias pueden requerir transfusiones de concentrados de hematíes(15).

D.1.3. Analgésicos

Los analgésicos son utilizados para el tratamiento del dolor óseo, en las crisis asociadas a infartos óseos, fracturas patológicas o lesiones líticas.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos vía oral, constituye la primera línea de tratamiento. Sin embargo, debe considerarse su administración intravenosa o intramuscular, si fuese necesario, durante las crisis óseas(15).

D.1.4. Bifosfonatos, calcio y vitamina D

Los bifosfonatos asociados al calcio y a la vitamina D pueden utilizarse para el tratamiento de la osteopenia u osteoporosis, en combinación con el tratamiento específico de la EG.

En pacientes con EG, en tratamiento con alendronato 40mg/día asociado al tratamiento de reemplazo enzimático (TRE) no se observan mejoras a nivel de las lesiones focales en huesos largos(25).

La evidencia para recomendar el uso de bifosfonatos en el tratamiento de la osteopenia en pacientes con la EG es insuficiente, a excepción de niños o adultos jóvenes con colapso vertebral y fracturas patológicas recurrentes(27).

Se ha relacionado el uso de bifosfonatos con el desarrollo de osteonecrosis mandibular. Por tanto, la respuesta al tratamiento debe ser monitorizada, a través de la absorciometría de rayos X de doble energía (DEXA), para finalizar el tratamiento cuando se haya conseguido la DMO objetivo(27).

D.1.5. Cirugía de reemplazo articular

La cirugía de reemplazo articular tiene un papel importante en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EG con afectación esquelética grave, al aliviar el dolor crónico y restaurar la funcionalidad. Los pacientes con osteonecrosis pueden necesitar este tipo de cirugía, siendo la cirugía de cadera la más frecuente(38).

D.1.6. Antibióticos

Los antibióticos se utilizan en la profilaxis de la cirugía protésica o en la profilaxis quirúrgica de la esplenectomía en los niños, así como en el tratamiento de la osteomielitis o de infecciones recurrentes(39).

D.1.7. Vacunas

Antes de la realización de la esplenectomía y posteriormente, cada 5-10 años se debe administrar la vacuna antineumocócica, debido a que una de las principales complicaciones en los pacientes esplenectomizados es la sepsis producida como consecuencia de las infecciones por bacterias gram positivas(39;40). Los pacientes con la EG, antes de la esplenectomía, también deben recibir la vacuna meningocócica y la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. Esta última debe administrarse anualmente en estos pacientes(40).

D.2. Trasplante de médula ósea

El trasplante de médula ósea (TMO) es un procedimiento que ofrece una potencial cura definitiva. Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociadas al TMO (del 5 al 10%, según la histocompatibilidad y la fuente de las

células madre) han limitado su uso desde la comercialización de las terapias específicas. Tras el TMO, la mejoría es rápida y sostenida en el tiempo a nivel hematológico. A nivel hepático, esplénico y esquelético se produce regresión en pocos meses. En cambio, existe controversia en relación al beneficio a nivel neurológico en las formas neuropáticas de la EG. La respuesta es lenta y la efectividad depende de la edad, gravedad y progresión de la enfermedad en el momento del trasplante(41).

D.3. Tratamiento de reemplazo enzimático

El TRE para la EG fue la primera terapia específica para el tratamiento de las enfermedades lisosomales. El TRE ha sido desarrollado para suplir el déficit de la enzima glucocerebrosidasa y evitar la acumulación del sustrato no degradado.

Inicialmente, se administró una enzima semisintética denominada alglucerasa (Ceredase®, Genzyme), obtenida de tejido placentario humano. Su uso estuvo limitado por la disponibilidad de placentas y por el riesgo de transmisión de infecciones.

La imiglucerasa (Cerezyme®, Genzyme) es la forma recombinante de la glucocerebrosidasa. Se obtiene por ingeniería genética a partir de células de ovario de hámster chino.

La imiglucerasa fue aprobada por la FDA en 1.994 y por la EMA en 1.997. En la UE, la indicación inicial fue para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con la EG tipo 1. En 2.003, se amplió la indicación para el tratamiento de los pacientes con la forma neuropática crónica o EG tipo 3, con manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes(42). La imiglucerasa no atraviesa la BHE, por tanto, no es eficaz en el tratamiento de las manifestaciones neurológicas en la EG tipo 2 y tipo 3.

No existen diferencias en la eficacia entre alglucerasa e imiglucerasa, ambas administradas a igual dosis cada dos semanas. Sin embargo, existen diferencias en la formación de anticuerpos (40% alglucerasa vs. 20% imiglucerasa), aunque este hecho no afecta a la respuesta al tratamiento. El perfil de seguridad de ambas enzimas es comparable. Por tanto, ambas enzimas se consideran equivalentes(43).

En la mayoría de los estudios que valoran la eficacia del TRE se miden variables subrogadas relacionadas con la sintomatología, como cambios en el volumen de órganos y en los parámetros hematológicos, en lugar de variables clínicamente relevantes, como mortalidad y calidad de vida. Existe una gran heterogeneidad tanto intra- como interestudio en la población (edad, grado de gravedad, sintomatología y porcentaje de pacientes esplenectomizados),

tratamiento administrado (dosis, frecuencia de administración y aumento o descenso de la dosis, durante el periodo de tratamiento), duración del seguimiento, variables evaluadas y métodos de medida.

En pacientes con EG tipo 1, incluidos en el registro internacional, el TRE aumenta los niveles de Hb rápidamente durante los seis primeros meses y de forma más lenta en los 6 meses siguientes, alcanzando una meseta tras el primer año de tratamiento. Los niveles de Hb se mantienen en el tiempo. El 54% de los pacientes no esplenectomizados con recuento plaquetario $>60.000/\text{mm}^3$, tras 24 meses de tratamiento alcanza el límite inferior de la normalidad en el recuento plaquetario. Mientras que si la cifra de plaquetas es inferior a $60.000/\text{mm}^3$, sólo el 16% de estos pacientes tratados consigue niveles de plaquetas normales transcurridos 24 meses. En los pacientes trombocitopénicos esplenectomizados, el recuento plaquetario aumenta en 6 meses y se normaliza durante el primer año de tratamiento(44).

La hepatomegalia y la esplenomegalia disminuyen entre un 30-40% y un 50-60%, respectivamente, durante el período de seguimiento. El descenso del volumen del bazo es mayor en pacientes con mayor grado de esplenomegalia basal(44).

En la Tabla 6 se indica el porcentaje de los pacientes con EG tipo 1, incluidos en el registro internacional (hasta finales del 2.007), que ha alcanzado cada objetivo terapéutico(45) de acuerdo a la publicación de Pastores *et al.*(24) “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*”.

D.3.1. Reacciones adversas del TRE

En menos del 1% de los pacientes con la EG se producen efectos adversos relacionados con la infusión, como prurito y flebitis. Un 6,5% de los pacientes presenta náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, rash, astenia, cefalea, fiebre, mareos, dolor de espalda o taquicardia(18).

Hasta el 15% de los pacientes tratados con imiglucerasa pueden desarrollar durante el primer año de TRE anticuerpos de tipo IgG. La formación de anticuerpos es más probable en los 6 primeros meses(46). Esta reacción inmunológica no disminuye la eficacia del tratamiento(17). En ocasiones, se producen reacciones cutáneas que ceden con premedicación adecuada. En general, estos efectos adversos se tratan fácilmente con antihistamínicos y no se requiere la interrupción del tratamiento(18).

No se han observado efectos adversos a largo plazo. Aunque se han publicado algunos casos de pacientes que han desarrollado anticuerpos, que han neutralizado los efectos del TRE. La tolerancia desarrollada en esos casos se ha corregido con un aumento de la dosis del medicamento(19).

Tabla 6. Pacientes con EG tipo 1 que alcanzan los objetivos terapéuticos

	Pacientes que alcanzan el objetivo terapéutico (%)	Pacientes que no alcanzan el objetivo terapéutico (%)	Pacientes sin datos disponibles (%)
Hemoglobina	84	10	6
Recuento plaquetario	70	24	6
Volumen hepático	46	9	45
Volumen esplénico	30	16	54
Dolor óseo	55	29	17
Crisis óseas	77	3	20

n=4.207 (número total de pacientes analizados)

D.4. Terapia de reducción de sustrato

En pacientes con EG tipo 1 previamente no tratados, la terapia de reducción de sustrato (TRS) no se ha comparado directamente con el TRE. La TRS, con miglustat, se considera tratamiento de segunda línea en los pacientes *naïve*(47;48).

El miglustat (OGT 918, Zavesca®, Actelion) fue aprobado por la FDA en 2.003 y autorizado por la EMA en 2.002, en circunstancias excepcionales (por tratarse de una enfermedad de baja prevalencia). Como consecuencia, la EMA debe revisar y actualizar la información nueva disponible anualmente.

El miglustat está indicado para el tratamiento, vía oral, de la EG tipo 1 leve o moderada, únicamente en aquellos casos en los que no es adecuado el TRE. No se ha evaluado en los pacientes con EG grave, que se define por una concentración de Hb <9g/dL, recuento de plaquetas <50x10⁹/L o patología ósea activa(48).

El miglustat es un iminoazúcar que inhibe a la enzima glucosilcerámida sintasa, responsable de la primera fase de la síntesis de los glicosilcerámidos. Este tratamiento minimiza la cantidad de sustrato precursor sintetizado y su acumulación residual en las células. El miglustat cruza la BHE, por ello, está en investigación, su eficacia en las formas neuropáticas de la EG.

En el estudio pivotal, no comparativo se observa, tras un año de tratamiento con miglustat, una reducción media del 12,0% en la hepatomegalia y del 19,0% en la esplenomegalia. La Hb aumenta una media de 0,26g/dL y el recuento de plaquetas aumenta una media de 8,3x10⁹/L(49).

La dosis inicial de miglustat es de 100mg/8h(48). Se ha realizado un estudio con dosis bajas de miglustat (50mg/8h), en el que se observan reducciones en el volumen hepático y esplénico inferiores a las obtenidas con la dosis de 100mg/8h. No se observa una mejoría en los niveles de Hb, ni de plaquetas. Tampoco disminuye la frecuencia de las reacciones adversas. Los resultados indican una menor eficacia de las dosis bajas de miglustat frente a la dosis inicial recomendada en la ficha técnica(50).

En un estudio, pacientes con EG estable, en tratamiento con imiglucerasa durante una media de 5,8 años se aleatorizan a continuar con imiglucerasa o a añadir miglustat o a suspender el tratamiento con imiglucerasa y sustituirlo por miglustat. Tras 6 meses, no se observan cambios significativos en ninguno de los 3 grupos de tratamiento, respecto a los valores basales de Hb, recuento plaquetario, volumen hepático, ni esplénico. Sólo se observan diferencias estadísticamente significativas en el recuento plaquetario, en los pacientes con imiglucerasa vs. miglustat y en el volumen hepático, en los pacientes con tratamiento combinado vs. imiglucerasa(51).

D.4.1. Reacciones adversas de la TRS

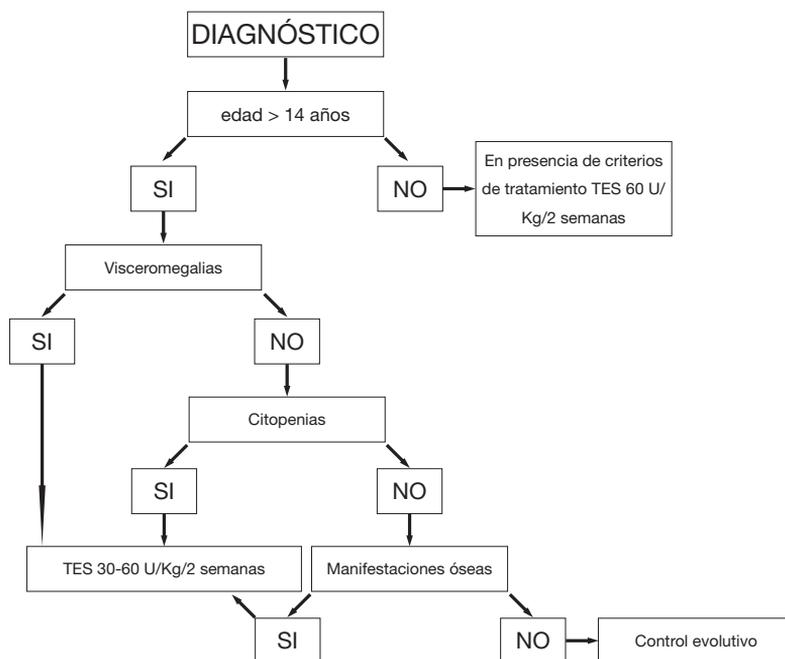
Las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento con miglustat son a nivel gastrointestinal [diarrea (86%), pérdida de peso (64%), flatulencia (43%) y dolor abdominal (40%)]. El 10-20% de los pacientes con la EG presenta temblor, cefalea, náuseas y mareos(47). También, de manera frecuente se observa un descenso en el recuento plaquetario(48).

Criterios clínicos para el inicio del tratamiento específico

El grupo de trabajo de la EG en España recomienda para iniciar el tratamiento con imiglucerasa en pacientes adultos con EG tipo 1 utilizar el árbol de decisión de la Figura 1(52).

En la Tabla 7 se muestran las indicaciones de tratamiento específico y en la Tabla 8 se establecen los criterios de no indicación de tratamiento específico, de acuerdo con la Haute Autorité de Santé de Francia(39).

Figura 1. Árbol de decisión para el inicio del TRE



TES: tratamiento enzimático sustitutivo

Fuente: Guía de actuación Gaucher tipo 1 (adultos)(52).

Tabla 7. Tratamiento específico de la EG por la Haute Autorité de Santé

El tratamiento específico de la EG está indicado si se cumplen uno o más de los siguientes criterios:

- Plaquetas $<60.000/mm^3$ o episodios graves de sangrado.
- Anemia sintomática, $Hb \leq 8g/dL$.
- Necesidad de transfusiones.
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia con sintomatología (dolor o distensión abdominal).
- Afectación ósea sintomática: crisis óseas, osteonecrosis, fracturas patológicas, lisis óseas, prótesis articulares, osteoporosis (criterios de DMO no validados en niños).
- EG tipo 3, con signos neurológicos característicos (apraxia oculomotora, ataxia o epilepsia, que puede empeorar con encefalopatía).
- Afectación pulmonar (neumonitis intersticial, fibrosis o HTP) después de excluir otras posibles causas.
- En niños: cualquiera de los criterios anteriores, retraso del crecimiento, retraso de la pubertad o genotipo que predisponga a desarrollar la EG tipo 3, en pacientes asintomáticos.

El tratamiento específico no está indicado en la EG tipo 2, por la falta de efectividad.

Tabla 8. Criterios de no indicación del tratamiento específico de la EG por la Haute Autorité de Santé

El tratamiento específico de la EG no está indicado si se combinan los siguientes criterios:

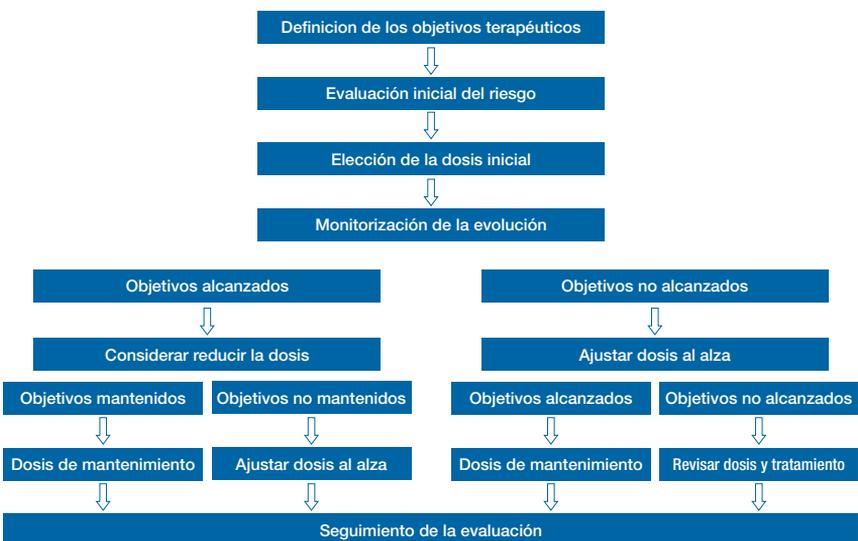
- Plaquetas >80.000/mm³.
- Hb>10,5g/dL en mujeres y Hb>11,5g/dL en hombres, en tres determinaciones.
- Esplenomegalia moderada, sin signos de afectación funcional.
- Funciones hepática, cardíaca y pulmonar normales.
- Afectación ósea, limitada a osteopenia moderada y a deformación en forma de matriz de *Erlenmeyer*.
- Ausencia de deterioro de la calidad de vida.
- Ausencia de una rápida progresión de la EG.
- En niños asintomáticos, ausencia de predisposición genotípica a la EG tipo 3.

Seguimiento de pacientes con la forma no neuropática

Baldellou *et al.*(38) recomiendan seguir el algoritmo de la Figura 2 para el tratamiento de cada paciente.

En la Tabla 9 se indican los parámetros recomendados por Charrow *et al.*(8) para valorar la gravedad y progresión de la EG en los pacientes pediátricos. En la Tabla 10 se muestran parámetros adicionales a determinar en el momento basal y durante el seguimiento en pacientes pediátricos(8).

Figura 2. Algoritmo para el tratamiento específico de la EG en la infancia según los objetivos terapéuticos.



Fuente: Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la EG en la infancia (38).

Tabla 9. Recomendaciones para la monitorización de niños con la EG tipo 1

Pruebas	Todos los pacientes	Pacientes sin TRE		Pacientes con TRE		
	Basal	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Cada 3 ^{ra} meses	Cada 12 ^{ta} meses	En el momento del cambio de dosis
Hematológicas						
Hemoglobina	X	X		X		X
Plaquetas	X	X		X		X
Biomarcadores^a	X	X		X		X
A nivel visceral^b						
Volumen bazo	X		X		X	X
Volumen hepático	X		X		X	X

Tabla 9. Recomendaciones para la monitorización de niños con la EG tipo 1 (Continuación)

Pruebas	Todos los pacientes	Pacientes sin TRE		Pacientes con TRE		
	Basal	Cada 12 meses	Cada 12-24 meses	Cada 3a meses	Cada 12a meses	En el momento del cambio de dosis
A nivel óseo						
RMN (secuencia T1 y T2 de cadera/fémur)	X		X		X	X
Rx AP de fémur, pelvis, cadera o coxofemoral	X		X		X	X
DEXA de columna y cadera	X		X		Cada 12-24 meses	
Calidad de vida^ε	X	X			X	

α La monitorización puede ser ampliada a cada 12 o 24 meses para los pacientes que han alcanzado los objetivos clínicos, si no se les ha modificado la dosis.

β Los biomarcadores (fosfatasa ácida total, ECA y quitotriosidasa) se deben monitorizar al menos una vez cada 12 meses. La quitotriosidasa es el biomarcador más sensible de la EG.

δ Volúmenes medidos mediante RMN o TAC.

ε La calidad de vida debe valorarse cada 6 meses, usando un cuestionario estándar y validado.

Tabla 10. Parámetros adicionales a evaluar en el momento basal en la EG tipo 1

Análisis de mutaciones
AST
ALT
ECA
Fostasa alcalina
Calcio
Fósforo
Tiempo de protrombina
Tiempo parcial de tromboplastina

Tabla 10. Parámetros adicionales a evaluar en el momento basal en la EG tipo 1 (Continuación)

Bilirrubina total y bilirrubina directa
Albúmina
Proteínas totales
Ferritina
Hierro sérico y capacidad de fijación del hierro
Nivel de vitamina B12
Análisis de anticuerpos
Radiografía pulmonar
El perfil de inmunoglobulinas, mediante inmunolectroforesis sérica, debe determinarse al diagnóstico y cada dos años, en los pacientes menores de 50 años y de forma anual, en los pacientes mayores de 50 años(30).

Principales bases de datos para el registro de pacientes

E.1. International Collaborative Gaucher Group. Gaucher Registry

El *Gaucher Registry* es un registro observacional, internacional y multicéntrico, en el que colaboran 60 países, que se inició en 1.991. Esta base de datos, diseñada por Genzyme, está enfocada principalmente a la forma no neuropática de la EG. Contiene información de más de 4.936 pacientes, la mayoría con tratamiento específico, debido a que cursan con enfermedad grave. También, se recogen datos de aproximadamente 1.000 pacientes sin TRE, ni TRS. En esta base de datos no se recopila información de los pacientes con EG con sintomatología leve(20;53). Los datos se centran en parámetros hematológicos, viscerales, óseos y en la calidad de vida.

Los objetivos del registro son:

- Proporcionar datos relacionados con la historia natural, progresión y variabilidad de la EG, con el objetivo de guiar las intervenciones terapéuticas.
- Proporcionar recomendaciones para monitorizar y optimizar el cuidado de los pacientes con la EG.
- Evaluar la efectividad del TRE a largo plazo.

En el año 2004 se inició el *Neurological Outcomes Subregistry*. Los objetivos de este registro son conocer la historia natural de las formas neuropáticas de la EG y evaluar el impacto de las manifestaciones neurológicas. A finales del 2007, se habían reunido datos de 170 pacientes de 19 países.

En la Tabla 11 se indican las características y manifestaciones clínicas de los pacientes incluidos en el *Gaucher Registry* hasta finales del año 2007(45).

E.2. Registro Español

En el año 1993, se creó el registro de la EG en España. Se recopilan datos demográficos y antropométricos, características clínicas, genotipo, parámetros hematológicos y bioquímicos, hallazgos de pruebas de imagen, gravedad de la enfermedad (estimada mediante el SSI), datos relacionados con el tratamiento y calidad de vida. En enero de 2005 se habían registrado 278 pacientes, el 92% de estos pacientes tenía EG tipo 1. Las variables en el momento basal, se muestran en la Tabla 12(7).

Tabla 11. Características de los pacientes con EG del registro internacional	
(%), n _T =4.766	
EG tipo 1	92
EG tipo 2	1
EG tipo 3	7
Edad al diagnóstico (años), media (DE), n _T =4.599	19 (18)
Mujeres (%), n _T = 4.936	53
Mutaciones genotípicas (%), n _T = 3.404	
N370S/N370S	31
N370S/L444P	16
N370S/Alelo distinto de N370S, L444P, IVS2+, D409H o 84GG	13
N370S/84GG	7
L444P/L444P	6
Pacientes con TRE (%), n _T = 4.930	79
Edad de la primera infusión (años), media (DE), n _T = 3.887	27 (20)
Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico	
Anemia (%), n _T = 2.013	37
Trombocitopenia ^a (%), n _T =1.878	
Moderada (≥60 a <120x10 ³ mm ⁻³)	45
Grave (<60x10 ³ mm ⁻³)	15

Tabla 11. Características de los pacientes con EG del registro internacional (Continuación)

Esplenomegalia ^a (%) n _T =781	
Leve o inexistente (≤5)	14
Moderada (>5 a ≤15)	48
Grave (>15)	38
Hepatomegalia ^b (%) n _T =748	
Leve o inexistente (≤1,25)	35
Moderada (>1,25 a ≤2,5)	54
Grave (>2,5)	11
Dolor óseo (%), n _T =1.468	
Leve	26
Moderado	19
Grave	10
Crisis óseas (%), n _T =1.417	7
Necrosis avascular (%), n _T =518	16
Fracturas (%), n _T =436	7
Infartos óseos (%), n _T =506	24
Lesiones líticas (%), n _T =432	18
Osteopenia (%), n _T =503	49
Retraso en el crecimiento en la población pediátrica (%), n _T =924	37

^aDatos de los pacientes no esplenectomizados

^bVolumen en múltiplos del valor normal

n_T: tamaño muestral para una variable determinada

Tabla 12. Características basales de los pacientes con EG tipo 1 del registro español

n	256
Edad al diagnóstico (años), media (DE) ^a	28,0 (19,1)
Mujer (%) ^b	51
Pacientes con TRE en la primera valoración (%)	37
SSI, mediana (DE) ^c	8,6 (4,1)
Esplenectomía (%) ^d	23
Esplenomegalia (%) ^e	
Leve (tamaño del bazo >0 y ≤3cm)	12
Moderada (tamaño >3 y ≤8cm)	27
Grave (tamaño >8cm)	50
Hepatomegalia (%) ^f	
Leve (tamaño del hígado >0 y ≤2cm)	25
Moderada (tamaño >2 y ≤10cm)	38
Grave (tamaño >10cm)	11
Anemia (%) ^g	29
Trombocitopenia (%) ^g	
Leve (≥60 y <120x10 ³ mm ⁻³)	51
Moderada (≥30 y <60x10 ³ mm ⁻³)	18
Grave (<30x10 ³ mm ⁻³)	6
Crisis óseas (%) ^h	55
Necrosis ósea (%) ^h	20
Mutaciones genotípicas (%) ⁱ	
N370S/N370S	13
N370S/otra mutación	80
Otras mutaciones	7
Porcentajes de ausencia de datos: ^a 13%, ^b 2%, ^c 44%, ^d 27%, ^e 32%, ^f 68%, ^g 28%, ^h 30%, ⁱ 21%.	

Justificación y objetivos del informe

La EG tipo 1 es una enfermedad rara y crónica, que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente. Como consecuencia de la gran variabilidad clínica, tanto el diagnóstico, como el tratamiento presentan dificultades.

En la actualidad existen dos tipos de tratamiento específico para la EG tipo 1, el TRE con imiglucerasa y la TRS con miglustat. La imiglucerasa se considera el tratamiento de elección. El objetivo del tratamiento es evitar la sintomatología y la aparición de manifestaciones clínicas a largo plazo.

Desde el punto de vista de la valoración de la eficacia terapéutica es muy importante definir los objetivos a lograr con el TRE, para así cuantificar y monitorizar los resultados a largo plazo. Una vez alcanzados los objetivos terapéuticos es necesario monitorizar los resultados para detectar las posibles pérdidas en el mantenimiento de los objetivos conseguidos.

Uno de los problemas que se presentan en la EG es la falta de conocimiento de la enfermedad dentro del ámbito clínico, como consecuencia de su baja prevalencia. Por ello, la difusión de esta enfermedad entre todos los profesionales sanitarios implicados tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes es de gran relevancia.

El objetivo de este informe es elaborar una herramienta que facilite el desarrollo y evaluación crítica de los estudios cuyo objetivo sea evaluar la eficacia del tratamiento específico, en pacientes con la EG. Para ello, en el documento se debe describir en base a la evidencia disponible:

- La relevancia clínica y magnitud de cambio deseable en las variables de interés, para evaluar la eficacia del tratamiento específico en los pacientes con EG tipo 1.
- Los objetivos terapéuticos clínicamente relevantes a alcanzar en cada una de las variables, tras el inicio del tratamiento y el mantenimiento de los objetivos.

Material y Métodos

Búsqueda bibliográfica

F.1. Búsqueda en bases de datos

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de analizar las variables clínicas más relevantes, en la evaluación de la efectividad del TRE.

Se realizó una búsqueda bibliográfica, para responder al objetivo de la revisión sistemática, centrada en la identificación de revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica y documentos de consenso elaborados por paneles de expertos.

En la búsqueda de revisiones sistemáticas sobre la EG, las bases de datos internacionales consultadas fueron Cochrane Library, la base de datos del Center for Reviews and Dissemination (CRD), MEDLINE, EMBASE, Emergency Care Research Institute (ECRI) y Hayes Knowledge Center. Las bases de datos en castellano consultadas fueron Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUNETs), Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) y Medicina en Español (MEDES). La búsqueda se realizó hasta octubre de 2008.

En la búsqueda de documentos de consenso y guías de práctica clínica (GPC), las bases de datos internacionales consultadas fueron MEDLINE, EMBASE, ECRI, Hayes Knowledge Center, Tripdatabase, buscador de AETs de Brasil y de AETSA, Alberta Medical Association clinical practice guidelines, Canadian Medical Association (CMA) Infobase, National Guidelines Clearinghouse (NGC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Pubgile, Orphanet, Department of Health del NHS, National Institutes of Health (NIH). Las bases de datos nacionales consultadas fueron Guía salud y Fistera. La búsqueda se realizó hasta noviembre de 2008.

F.2. Búsqueda manual “cruzada”

Se realizó una búsqueda manual “cruzada”, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, con el objetivo de identificar artículos relevantes no recuperados en las anteriores bases de datos.

F.3. Búsqueda en recursos de internet

Se han consultado las páginas *web* de organismos y sociedades que podían contener información relacionada. Las direcciones se muestran en el Anexo 2.

Criterios de selección de los artículos

Criterios de inclusión

- **Diseño:** revisiones, GPC y documentos de consenso.
- **Población:** pacientes con EG tipo 1.
- **Intervención:** tratamiento específico para la EG tipo 1.
- **Medidas de resultado:** variables de eficacia del tratamiento.

Criterios de exclusión

- Estudios realizados en animales.
- Artículos con temática no relacionada con el objetivo del informe.

Evaluación crítica de los documentos seleccionados

Para evaluar las GPC se utilizó el instrumento de evaluación AGREE(54) (Anexo 3). Esta herramienta está compuesta por 23 ítems organizados en seis áreas, que hacen referencia al alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor en la elaboración, claridad y presentación, aplicabilidad e independencia editorial. Cada ítem puede obtener un valor que oscila del 1 (muy en desacuerdo) al 4 (muy de acuerdo).

Tanto la selección, como la lectura crítica y síntesis de los estudios evaluados se ha realizado por dos revisores de manera independiente. Las discrepancias observadas se solventaron por consenso.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica y selección de los artículos

Se recuperaron 88 referencias bibliográficas de las cuales 31 eran duplicados (Tabla 13).

Los motivos de exclusión tras la lectura del resumen se muestran en la Tabla 14 y los motivos de exclusión tras la lectura a texto completo se muestran en la Tabla 15. Los documentos seleccionados según el origen se muestran en la Tabla 16.

Tabla 13. Resultados de la búsqueda bibliográfica			
Bases de datos	Revisiones sistemáticas	Documentos de consenso	Guías de práctica clínica
Embase	5	21	24
Medline	5	29	4
Total duplicados	31		
Total sin duplicados	57		

Tabla 14. Artículos excluidos por resumen	
Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Documentos no relacionados con las variables de eficacia o con objetivos terapéuticos	20
Documentos cuyo diseño no cumplía con los criterios de inclusión	3
Idioma	1
Otros motivos	6
Total	30

Tabla 15. Artículos excluidos tras lectura a texto completo

Motivo principal de exclusión	Número de artículos
Documentos que no ofrecen información relevante para la elaboración de la herramienta	18

Tabla 16. Artículos incluidos en la herramienta

Búsqueda en las bases de datos	9
Búsqueda manual cruzada	6
Búsqueda en internet	6
Total	21

Evaluación crítica de los documentos seleccionados

En la Tabla 17 se muestra la evaluación de la calidad de las GPC incluidas en la herramienta.

En la evaluación crítica de las GPC, de acuerdo con el instrumento AGREE, la guía mejor valorada fue la GPC del ministerio de salud chileno(15), cuya valoración global fue la de *guía recomendada*. No obstante, esta GPC presenta algunos problemas de validez en relación al rigor en la elaboración, debido a que no se describen los criterios de selección de la evidencia, ni las estrategias para la formulación de las recomendaciones. No hay relación explícita entre cada una de las recomendaciones y la evidencia en que se sustentan. La GPC tampoco ha sido revisada por expertos externos.

Entre las limitaciones de la GPC del Reino Unido(40) destaca la ausencia de descripción del objetivo específico de la guía y la falta de información sobre los profesionales que han participado en el proceso de elaboración. En relación al rigor en la elaboración de la GPC, los principales puntos débiles son la ausencia de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, no se describen los criterios para seleccionar la evidencia, ni la estrategia para formular las recomendaciones. Tampoco se indica si la GPC ha sido revisada por expertos externos, ni se describe la existencia de un procedimiento para su actualización. En cuanto a la aplicabilidad de la GPC, no se hace referencia a los potenciales costes en recursos sanitarios. Tampoco se hace referencia a los posibles conflictos de intereses.

La GPC elaborada por Giraldo *et al.*(52) presenta las mismas limitaciones que la GPC del Reino Unido(40). Además se desconoce el año de su publicación. En la GPC no se presentan todas las opciones de tratamiento de la EG.

La GPC de Balldellou *et al.*(55) tiene limitaciones similares a las detectadas en la GPC de Giraldo *et al.*(52). A estas limitaciones se suman la falta de relación explícita entre las recomendaciones y la evidencia. No se reflejan las fuentes de financiación para la elaboración de la guía.

Las limitaciones detectadas en la GPC canadiense(56) coinciden con las detectadas en la GPC del Reino Unido(40). A esas limitaciones se añade que no se detallan, de manera explícita, los pacientes a los que va destinada la guía, ni se especifican las fuentes de financiación externas.

La GPC francesa(39) es, junto con la GPC del ministerio de salud chileno(15), la guía de mayor calidad. Esta guía presenta, también, algunos problemas de validez en relación al rigor en la elaboración. No se describe la estrategia utilizada para la búsqueda de la evidencia, ni los criterios para seleccionarla. Tampoco se detallan las estrategias para llegar a las decisiones finales en la formulación de las recomendaciones. No hay relación explícita entre cada una de las recomendaciones y la evidencia en que se sustentan. La GPC no ha sido revisada por expertos externos. No se destacan las recomendaciones más relevantes, ni existe una declaración explícita de los posibles conflictos de intereses.

Tabla 17. Evaluación de la calidad de las GPC

	Alcance y objetivos	Participación de los implicados	Rigor de la elaboración	Claridad y presentación	Aplicabilidad	Independencia editorial
1	11/12	8/16	10/28	15/16	9/12	7/8
2	7/12	4/16	11/28	14/16	9/12	5/8
3	7/12	4/16	9/28	11/16	5/12	5/8
4	7/12	4/16	8/28	12/16	6/12	2/8
5	5/12	4/16	10/28	12/16	12/12	2/8
6	9/12	10/16	10/28	13/16	8/12	5/8

GPC 1: Ministerio de Salud. Guía clínica enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento(15).

GPC 2: Deegan P *et al.* UK national guideline for adult Gaucher disease(40).

GPC 3: Giraldo P. Enfermedades raras. Guía de actuación Gaucher tipo 1 (adultos)(52).

GPC 4: Balldellou A *et al.* Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia(55).

GPC 5: Canadian guidelines for treatment of Gaucher disease by enzyme replacement with imiglucerase or substrate reduction therapy with miglustat(56).

GPC 6: Haute Autorité de Santé. Gaucher disease. National diagnosis and treatment protocol(39).

Herramienta

La respuesta al tratamiento específico debe analizarse en las manifestaciones clínicas de la EG. Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento. El tiempo para lograr los objetivos terapéuticos depende de numerosos factores, incluyendo la tasa de progresión y la gravedad de la EG(35).

Por otra parte, la respuesta al tratamiento es muy heterogénea en los órganos afectados. El marcador más sensible de respuesta al tratamiento es la mejora en las citopenias. El hígado y el bazo también son sensibles al tratamiento y los cambios en sus volúmenes son indicadores de respuesta temprana, que sirven, además, para evaluar la necesidad de un ajuste de la dosis(35). Algunas complicaciones de la EG pueden causar lesiones irreversibles, que no mejoran con el tratamiento, como la osteonecrosis, osteoartritis secundaria, deformidades por compresión vertebral, fibrosis hepática y fibrosis pulmonar(39).

A continuación, se analizan las principales variables que forman parte de la herramienta. Para ello, se describen detalladamente las variables, se analiza su magnitud de cambio y se describen los criterios para su monitorización.

G.1. Variables hematológicas

Principales variables a nivel hematológico:

- Anemia
- Trombocitopenia

La progresión de la enfermedad en la médula ósea da lugar a citopenias. Generalmente, la anemia aparece como el primer síntoma, al que le sigue la trombocitopenia(22).

G.1.1. Anemia

En la Tabla 18 se muestra el valor umbral de la Hb a partir del cual se establece el diagnóstico de anemia en la EG, en función de la edad y el sexo(24).

Entre los pacientes sin tratamiento presentan anemia el 54% de los pacientes esplenectomizados y el 69% de los pacientes con bazo(14).

Tabla 18. Umbral de hemoglobina para el diagnóstico de la anemia en la EG

Hombres >12 años	Hb<12g/dL
Mujeres >12 años	Hb<11g/dL
Niños de 2 a 12 años	Hb<10,5g/dL
Niños de 6 meses a 2 años	Hb<9,5g/dL
Niños <6 meses	Hb<10,1g/dL

En respuesta al TRE, los niveles de Hb se incrementan rápidamente en los primeros 6 meses, hasta estabilizarse entre el primer y el segundo año del TRE. No existe diferencia en la eficacia entre pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados. Los pacientes con anemia más grave son los que consiguen mayores incrementos en los niveles de Hb, aunque dada la gravedad basal, puede persistir anemia moderada(44).

G.1.2. Trombocitopenia

En la Tabla 19 se muestran los grados de trombocitopenia en función de los niveles de plaquetas.

Un 50% de los pacientes no esplenectomizados sin tratamiento presenta trombocitopenia moderada y un 26% trombocitopenia grave(14). Esta citopenia se resuelve habitualmente después de la esplenectomía(22).

Un recuento plaquetario inferior a 100.000/ μ L, en determinaciones sucesivas, es criterio de inicio de tratamiento.

El TRE aumenta los niveles de plaquetas en pacientes con trombocitopenia moderada y grave. Sin embargo, los pacientes con trombocitopenia moderada consiguen mejores resultados(24;44).

Los pacientes no esplenectomizados con trombocitopenia basal grave se mantienen con trombocitopenia a pesar de duplicar los niveles de plaquetas(24;44). Esto se atribuye al hiperesplenismo que combinado con la infiltración de la médula ósea, disminuye la producción de plaquetas(24).

Tabla 19. Grados de trombocitopenia en función de los niveles de plaquetas

Trombocitopenia moderada	60-120x10 ⁹ /L
Trombocitopenia grave	<60x10 ⁹ /L

Los objetivos terapéuticos a alcanzar tras el inicio del TRE se describen en las GPC y documentos de consenso(4;12;15;24;38-40;52;56). En todos estos documentos se siguen las pautas del documento de consenso “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*”, elaborado por un panel internacional de expertos(24). En la Tabla 20 se describen los objetivos terapéuticos del tratamiento a nivel hematológico y el tiempo para alcanzar los objetivos.

En los pacientes que tras el TRE persiste la anemia debe realizarse diagnóstico diferencial para descartar otras etiologías, incluyendo el déficit de hierro, déficit de vitamina B12, anemia crónica o especialmente, en pacientes de edad avanzada, mielodisplasias y trastornos inmunoproliferativos. Tras un descenso brusco o gradual de la Hb debería investigarse, también, la existencia de pérdidas sanguíneas(24).

Tabla 20. Objetivos a nivel hematológico y tiempo para alcanzar los objetivos (24)

<p>A nivel de Hb</p> <p>Aumento de los niveles de Hb:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 11\text{g/dL}$ en mujeres y niños. • $\geq 12\text{g/dL}$ en hombres. <p>Eliminar la dependencia de las transfusiones de concentrados de hemáties.</p> <p>Reducir el cansancio y en los pacientes de edad avanzada, reducir los episodios de disnea y angina.</p> <p>Mantener los niveles de Hb obtenidos con el TRE, después de 12-24 meses.</p>	<p>12-24 meses</p>
<p>A nivel de plaquetas</p> <p>Incrementar el recuento plaquetario, para prevenir el sangrado quirúrgico, obstétrico o espontáneo.</p> <p>En pacientes esplectomizados: Normalización del recuento plaquetario.</p> <p>En pacientes no esplectomizados:</p> <p>Trombocitopenia basal moderada:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El recuento plaquetario debería incrementarse de 1,5 a 2 veces en el primer año y aproximarse a niveles normales en el segundo año. <p>Trombocitopenia basal grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El recuento plaquetario debería incrementarse en 1,5 veces el primer año y continuar aumentando del 2º al 5º año (doblándose la cifra de plaquetas cada 2 años), aunque no se espera que se alcancen valores normales. • Evitar la esplenectomía (aunque podría ser necesaria a lo largo de la vida para tratar episodios hemorrágicos). • Mantener estable el máximo recuento plaquetario obtenido. 	<p>1 año</p> <p>1-2 años</p> <p>1-2-5 años</p>

G.2. Variables a nivel visceral

Principales variables clínicas a nivel visceral:

- Esplenomegalia
- Hepatomegalia

En la Tabla 21 se indica la proporción del peso corporal que en individuos sanos representan el hígado y bazo(18).

Tabla 21. Proporción del peso del hígado y bazo en sujetos sanos	
Hígado	
Hombres de 5 a 12 años	3,5% del peso corporal
Hombres >12 años	2,5% del peso corporal
Mujeres de 5 a 12 años	3,2% del peso corporal
Mujeres >12 años	2,9% del peso corporal
1 gramo equivale aproximadamente a 1 centímetro cúbico de volumen hepático	
Bazo	0,2% del peso corporal
Cada centímetro cúbico de volumen esplénico tiene una equivalencia aproximada de 0,45-0,6 gramos.	

Una de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EG es la hepatoesplenomegalia, que produce dolor abdominal y sensación de saciedad temprana. El hiperesplenismo origina las citopenias hematológicas presentes en los pacientes con EG tipo 1. El 87% de los pacientes presenta un volumen del bazo superior a 5 veces el valor normal y el 50% superior a 15 veces el valor normal. El 79% de los pacientes presenta un volumen hepático superior a 1,25 veces el valor normal y el 23% superior a 2,5 veces el valor normal(14). Sin embargo, la disfunción hepática es infrecuente, excepto en algunos casos en los que se ha producido hipertensión portal o sangrado por varices(14).

Los volúmenes del bazo e hígado disminuyen durante el TRE y son parámetros sensibles de respuesta temprana al tratamiento(12). La disminución de volumen media es aproximadamente del 20% para el bazo y del 10% para el hígado, después de 6 meses de TRE. El descenso del tamaño de estos órganos depende del grado de visceromegalia basal. Los órganos de mayor tamaño muestran una mayor disminución. El volumen hepático suele normalizarse, mientras que generalmente persiste cierto grado de esplenomegalia, incluso tras TRE a largo plazo(22).

Entre los objetivos del TRE se encuentra la disminución del volumen a nivel visceral. El volumen hepático no tiene una gran influencia en la calidad de vida del paciente. La desaparición del hiperesplenismo o la reducción del volumen, hasta niveles que no produzcan distensión abdominal o dolor, son objetivos clínicamente relevantes, que pueden lograrse de forma razonable(22).

Los métodos más comúnmente utilizados para medir los volúmenes viscerales son la palpación, ecografía, tomografía axial computerizada (TAC) y resonancia magnética nuclear (RMN). La palpación es muy insensible, para una adecuada evaluación del tamaño del hígado y bazo. Las pruebas de imagen más adecuadas para medir el volumen de los órganos son las pruebas volumétricas(22). Tanto la TAC como la RMN permiten la recogida de información precisa y reproducible, la medición de órganos con formas irregulares y la evaluación del parénquima, para analizar la presencia de infartos, nódulos y otras patologías. La RMN es preferible a la TAC porque no implica exposición a las radiaciones ionizantes(8;13).

En relación a la hepatoesplenomegalia, los objetivos terapéuticos que deben conseguirse con el TRE de acuerdo con el documento de consenso “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*”(24) se muestran en las Tablas 22 y 23. El resto de GPC y documentos de consenso revisados(15;35;38;39;52;56) siguen las recomendaciones del citado panel internacional de expertos(24).

Tabla 22. Objetivos a nivel hepático y tiempo necesario para alcanzar los objetivos (24)

Reducir y mantener el volumen hepático entre 1 y 1,5 veces el volumen normal.
Reducir el volumen hepático entre un 20%-30% en los 2 primeros años de tratamiento y entre un 30%-40% del tercer al quinto año.

Tabla 23. Objetivos a nivel esplénico y tiempo necesario para alcanzar los objetivos (24)

Reducir y mantener el volumen esplénico entre ≤ 2 y 8 veces el volumen normal.
Reducir el volumen del bazo entre un 30%-50% en el primer año y entre un 50%-60% del segundo al quinto año.
Aliviar los síntomas debido a la esplenomegalia (distensión abdominal, dolor abdominal, saciedad temprana) y reducir la incidencia de infartos esplénicos.
Eliminar el hiperesplenismo.

G.3. Variables a nivel óseo

Variables clínicamente relevantes a nivel óseo(22):

- Crisis óseas
- Fracturas patológicas
- Necesidad de cirugía ortopédica

Técnicas para el diagnóstico y seguimiento a nivel óseo

Existen diversas técnicas para medir y evaluar la evolución de la EG tipo 1 a nivel óseo:

G.3.1. Radiografía simple.

La radiografía simple es una técnica diagnóstica cualitativa relativamente barata y disponible casi de manera universal. Presenta utilidad en la detección de la patología ósea en la EG, en la valoración inicial(23;27). La detección de deformidades en forma de matraz de *Erlenmeyer*, mediante radiografía, proporciona la primera sospecha de la EG(23). La radiografía simple permite detectar fracturas y monitorizar a los pacientes con necrosis avascular de la cabeza femoral, así como detectar lesiones líticas que pueden predecir el riesgo de fracturas. La radiografía simple es la técnica de elección para la valoración de la artroplastia(57). Se usa asociada al *Hermann score* para describir la gravedad de la enfermedad (estadio 1: osteoporosis difusa, estadio 2: expansión medular, estadio 3: osteolisis, estadio 4: necrosis/esclerosis y estadio 5: destrucción y colapso)(23). Sin embargo, esta técnica presenta una baja sensibilidad (30-40%) y especificidad. Por tanto, no es adecuada para evaluar la respuesta al tratamiento específico en adultos, ni en niños(23;27;57;58). Además, la realización de radiografías de forma frecuente implica una acumulación elevada de radiaciones(23).

G.3.2. Resonancia magnética nuclear.

La RMN es la técnica más sensible y por tanto, de elección, para monitorizar la infiltración de la médula ósea por células de Gaucher, que reducen la intensidad de las señales en las imágenes, en las secuencias T1 y T2. La imagen en T1 es sensible para valorar la infiltración ósea y permite detectar lesiones de manera más temprana. La imagen en T2 es más sensible para detectar infartos óseos, precursores de la osteonecrosis.

La RMN es la primera técnica que detecta la mejoría producida por el tratamiento específico en la EG. Cuando se reduce el número de células de Gaucher en respuesta al TRE, aumenta el contenido graso en la médula ósea y se incrementa la intensidad de las señales. La valoración de la RMN debe ser

realizada por un radiólogo con experiencia en la EG y familiarizado con la tasa de conversión de médula roja o hematopoyética (señal de baja intensidad) a médula amarilla o grasa (señal de alta intensidad). En los niños y adolescentes, la valoración es complicada, debido a que puede confundirse el cambio a médula amarilla como respuesta al tratamiento, en lugar de interpretarse como el proceso normal de crecimiento durante la infancia(8;23;57).

La RMN es una técnica ampliamente disponible, de elevada sensibilidad, fácil de realizar y sin exposición a radiaciones(23;58). Además permite valorar la extensión de la lesión y si ésta es reciente. Sin embargo, la RMN es una técnica cualitativa, por lo que se han desarrollado varios sistemas de puntuación semi-cuantitativos como el sistema de puntuación de *Rosenthal* y *Bone Marrow Burden (BMB)* o carga de la médula ósea(23).

- El sistema de puntuación *Rosenthal* permite detectar mejoras en la médula ósea durante el TRE, en las extremidades inferiores, aunque es menos sensible que otros métodos como el *BMB*, que valora la afectación de la médula ósea a nivel de la columna lumbar. Las puntuaciones del sistema *Rosenthal* no se correlacionan con los resultados de la técnica cuantitativa de imagen *QCSI*(57).
- El sistema de puntuación *BMB* se recomienda para valorar la infiltración de las células de Gaucher en la médula ósea. La puntuación puede oscilar entre 0 y 16. Se asignan hasta un máximo de 8 puntos cuando existe afectación femoral y hasta un máximo de 8 puntos cuando existe afectación lumbar. Este método presenta una baja variabilidad interobservador. Los resultados se correlacionan con los obtenidos en la técnica cuantitativa de imagen *QCSI*. Además, este sistema de puntuación está relacionado con las complicaciones óseas y proporciona un método sensible para monitorizar la respuesta ósea al TRE(23).

G.3.3. Técnica QCSI.

La *quantitative chemical shift imaging (QCSI)* es la única técnica de RMN cuantitativa. La *QCSI* mide el contenido de grasa en la médula ósea axial y detecta el desplazamiento de los adipocitos (ricos en triglicéridos) por las células de Gaucher. Durante la monitorización de los pacientes permite la detección del aumento de la médula grasa en respuesta al tratamiento con imiglucerasa. Sin embargo, no es una técnica ampliamente disponible, sólo se utiliza en estudios de investigación(23).

G.3.4. Absorciometría de rayos X de doble energía.

La absorciometría de rayos X de doble energía (*DEXA*) es una técnica asequible, con una exposición reducida a las radiaciones. Se utiliza para la valoración cuantitativa de la DMO.

La *DEXA* y la tomografía computerizada cuantitativa (*DEQCT*) permiten determinar el grado de osteopenia y osteoporosis en la EG. Los resultados de *DEXA* en mujeres postmenopáusicas con osteopenia se emplean para predecir el riesgo de fractura en la EG. Si bien, la relación entre una DMO baja y el riesgo de fractura en la EG no ha sido evaluado(23;57).

La patología ósea es mucho más compleja en los pacientes con la EG, que en los pacientes con osteopenia.

La gravedad de la osteopenia se correlaciona con el grado de hepatoesplenomegalia (23;57).

Esta técnica presenta limitaciones en la valoración de las caderas o la columna vertebral, porque en estas localizaciones pueden coexistir áreas de esclerosis y osteopenia. Esto puede dar lugar a una DMO media normal o incluso elevada, que puede subestimar el grado de osteopenia y por tanto, el riesgo de fractura. Además, la *DEXA* puede dar lugar a falsos negativos en áreas de necrosis avascular, infartos óseos y colapso vertebral(22;23).

En los adultos, la DMO determinada mediante *DEXA* se mide como *T-scores*. Una puntuación baja (*T-score* <-2,5 o -2,0 en pacientes con historial previo de fracturas) indica osteoporosis y puede ser de utilidad para determinar la necesidad de tratamiento adyuvante con bisfosfonatos(23;27).

En los niños, la DMO se mide como *Z-scores*, ajustados por edad y sexo. De modo que, un *Z-score* <-2,0 o >0,0 indica resultados fuera del rango de la normalidad. De acuerdo con las recomendaciones realizadas por Maas *et al.*(58), si el *Z-score* es inferior a -2,0 se puede afirmar que la DMO es baja para la edad. Si bien, el diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, no puede realizarse sólo en base a criterios de densitometría. El valor de la DMO para predecir la probabilidad de fracturas, en los niños no está claramente establecido.

Esta técnica sólo debería efectuarse en los niños si existe acceso a programas informáticos adecuados, para el análisis de datos pediátricos normalizados, en función de la edad, sexo y etnia.

G.3.5. Tomografía axial computerizada.

El principal uso de la TAC es la medida del volumen hepático y esplénico. En general, esta técnica no se utiliza para la valoración ósea(57).

G.3.6. Tomografía computerizada cuantitativa.

La tomografía computerizada cuantitativa o *dual-energy quantitative computed tomography (DEQCT)* es otra técnica para medir la DMO. La pérdida de hueso trabecular puede ser mejor indicador de la osteopenia que la pérdida ósea generalizada. La principal ventaja de la *DEQCT*, en comparación con la *DEXA* es su capacidad para diferenciar entre el hueso trabecular y cortical. Sin embargo, esta técnica no se recomienda por los elevados niveles de radiación a los que se someten los pacientes(57).

A diferencia de la *DEXA*, la *DEQCT* puede valorar la DMO de forma independiente de la talla ósea, eliminando el potencial factor de confusión del retraso del crecimiento. Sin embargo, la evidencia sobre su uso en niños es escasa, por lo que no se recomienda su utilización(58).

G.3.7. Gammagrafía ósea.

La gammagrafía ósea es una técnica útil para diferenciar la osteonecrosis de las crisis óseas en la EG(18).

Objetivos terapéuticos a nivel óseo.

En relación a la patología ósea, los objetivos terapéuticos que deben conseguirse con el TRE, de acuerdo con el documento “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*”(24) se muestran en la Tabla 24. Al igual que ocurre en otras manifestaciones clínicas de la EG, las GPC y documentos de consenso revisados(15;35;38-40;52;56) siguen las recomendaciones del panel internacional de expertos.

Tabla 24. Objetivos a nivel óseo y tiempo para alcanzar objetivos (24)

- Disminuir o eliminar el dolor óseo en 1-2 años.
- Prevenir las crisis óseas.
- Prevenir la osteonecrosis y el colapso articular subcondral.
- Mejorar la DMO.

En los pacientes pediátricos:

- Alcanzar el pico de masa ósea ideal para la edad
- Aumentar el espesor cortical y la densidad mineral trabecular en 2 años

Pacientes adultos:

- Aumentar la densidad mineral trabecular en 3-5 años.

G.4. Variables a nivel pulmonar

La HTP es la afectación pulmonar más relevante en la EG. Un 30% de los pacientes sin tratamiento y un 7% de los pacientes con TRE presentan HTP. Algunos de los factores de riesgo son sexo femenino, esplenectomía previa, presencia de mutaciones distintas a *N370S*, historia familiar de HTP y polimorfismo I en el gen de la ECA(18).

Los objetivos terapéuticos a nivel pulmonar que deben conseguirse con el TRE, en la EG tipo 1, de acuerdo con las directrices del documento de consenso “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*”(24),

se muestran en la Tabla 25. Al igual que en otras manifestaciones de la EG, el resto de GPC y documentos de consenso analizados siguen las recomendaciones del panel de expertos(35;39;40;56).

Tabla 25. Objetivos a nivel pulmonar(24)

- Revertir el síndrome hepatopulmonar y la dependencia de oxígeno.
- Mejorar la HTP (TRE + tratamiento adyuvante).
- Mejorar la funcionalidad y la calidad de vida.
- Prevenir el deterioro rápido de la enfermedad pulmonar.
- Prevenir la muerte súbita.
- Prevenir la afectación pulmonar, iniciando el TRE en el momento adecuado y evitar la esplenectomía.

G.5. Calidad de vida

En la EG la valoración de la calidad de vida se realiza habitualmente utilizando el cuestionario validado SF-36.

En la Tabla 26 se indican las puntuaciones (media y DE), en la población general española, por grupos de edad y sexo, como valores de referencia(31).

Los objetivos terapéuticos a nivel de calidad de vida, que deben conseguirse con el TRE se muestran en la Tabla 27(35;40).

G.6. Biomarcadores

Los biomarcadores se utilizan como variables subrogadas, para evaluar la respuesta al tratamiento.

Hasta el momento no se ha encontrado un biomarcador que refleje de manera precisa la actividad de la enfermedad, estadio, complicaciones órgano-específicas o respuesta al tratamiento, en los pacientes con EG tipo 1.

Tabla 26. Puntuaciones de calidad de vida en la población general española en el cuestionario SF-36

Grupo de edad	Población total		Mujeres		Hombres	
	CSF	CSM	CSF	CSM	CSF	CSM
18-24 años n=2.081	54,80 (5,81)	50,22 (9,23)	54,58 (6,19)	48,92 (10,01)	55,02 (5,41)	51,47 (8,23)
25-34 años n=2.081	54,42 (6,10)	50,58 (8,62)	53,87 (6,74)	49,62 (9,68)	54,96 (5,36)	51,53 (7,32)
35-44 años n=1.730	52,80 (7,77)	50,48 (9,12)	52,12 (8,05)	49,33 (10,18)	53,52 (7,40)	51,68 (7,67)
45-54 años n=622	50,15 (9,24)	50,58 (10,08)	49,16 (9,77)	48,95 (10,87)	51,16 (8,56)	52,24 (8,93)
55-64 años n=647	46,68 (10,41)	49,28 (10,91)	45,87 (10,46)	47,55 (11,69)	47,68 (10,27)	51,40 (9,46)
65-74 años n=1.692	44,82 (10,26)	49,70 (10,73)	43,21 (9,65)	47,29 (10,73)	46,54 (10,85)	52,29 (9,96)
> 75 años n=1.312	40,16 (11,62)	48,64 (11,58)	38,96 (11,25)	47,07 (11,68)	42,16 (12,03)	51,30 (10,83)

CSF: Componente sumario físico.

CSM: Componente sumario mental.

Tabla 27. Objetivos a nivel de calidad de vida (35;40)

- Mejorar o restaurar la actividad física, para que el paciente pueda realizar actividades normales.
- Mejorar la puntuación basal de calidad de vida, en 2-3 años (en función del estadio de la EG), hasta niveles normales.

Durante la monitorización del tratamiento, un biomarcador adecuado puede dar información acerca de la relación dosis-respuesta y de la eficacia terapéutica.

El biomarcador ideal de la EG debería cumplir las siguientes características(59):

- Ser fácil de cuantificar y obtener. Los biomarcadores que requieren la realización de biopsias no son adecuados, por precisarse para su obtención procesos invasivos y dolorosos para el paciente .

- No estar sometido a grandes variaciones en la población general.
- Reflejar la carga total de la enfermedad, a todos los niveles en los que la enfermedad se manifiesta.
- Aumentar su expresión específicamente, al aumentar la gravedad de la enfermedad.
- No incrementarse por condiciones no relacionadas con la enfermedad o por otras comorbilidades asociadas.
- No debe existir solapamiento entre los niveles de los pacientes no tratados y de los sujetos sanos.
- Disminuir rápidamente en respuesta al tratamiento, de una manera estrechamente relacionada con las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad.
- Debe ser posible cuantificar la concentración o el nivel de actividad de forma segura, reproducible, rápida y barata.

Existen numerosos biomarcadores recomendados para la monitorización de la actividad de la EG, como la fosfatasa ácida tartrato-resistente, ECA, hexosaminidasa, ferritina y quitotriosidasa(60). Estos biomarcadores han demostrado su utilidad como indicadores para evaluar la progresión de la EG y la respuesta al tratamiento específico(61). En la actualidad su uso posee escasa relevancia clínica. Su utilidad se basa fundamentalmente en la monitorización de las variaciones individuales. Un cambio en el tiempo en la tendencia de los niveles de estos biomarcadores (en lugar de sus valores absolutos), junto con la evaluación de otros parámetros clínicos puede indicar un empeoramiento o una mejoría de la EG y puede ser útil para el seguimiento de la respuesta al TRE, especialmente tras el inicio del tratamiento y después de un ajuste de la dosis(8;27;35).

A continuación, se analizan los biomarcadores más frecuentes, que representan variables subrogadas relativamente relevantes.

G.6.1. Quitotriosidasa plasmática

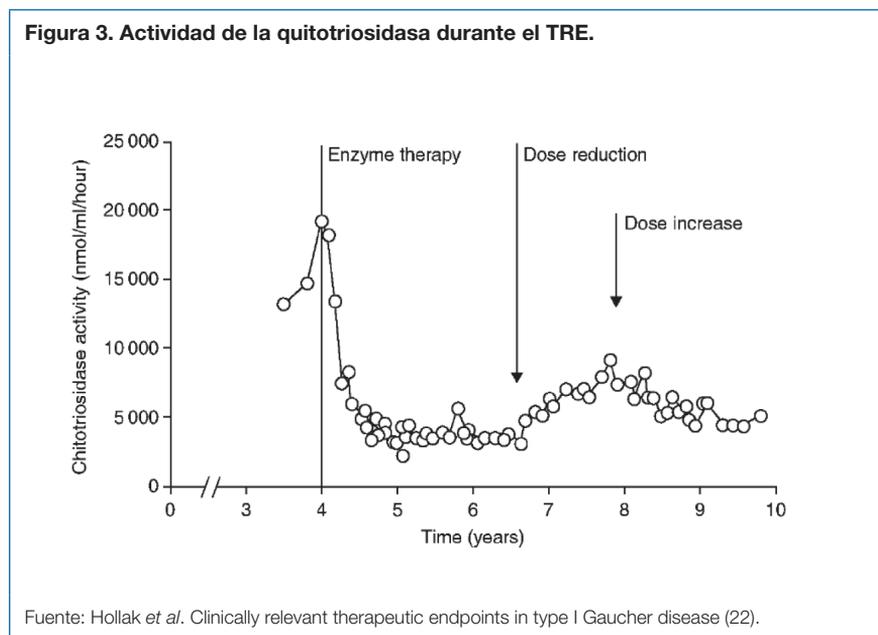
La quitotriosidasa plasmática es posiblemente el biomarcador que más estrechamente cumple los requisitos anteriormente expuestos y por tanto, es el biomarcador de elección en la EG.

El aumento considerable de la quitotriosidasa (entre 100-1.000 veces el valor normal), en los pacientes con la EG(18), unido al fácil acceso a la técnica y a su fiabilidad, la convierten en una potencial variable subrogada. Sin embargo, un 6% de la población general europea y de América del Norte presenta un déficit absoluto en la actividad de la quitotriosidasa(13). Además, hasta un 30-40% de la población general es portadora del déficit de quitotriosidasa(22;27).

El TRE reduce la actividad plasmática de la quitotriosidasa (Figura 3). Si bien, existe gran variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los pacientes. La respuesta de la quitotriosidasa al TRE está relacionada con la gravedad de la EG. Se observa una menor reducción de la actividad plasmática de la quitotriosidasa en los pacientes de mayor gravedad(22). En la GPC francesa el objetivo terapéutico a lograr es una reducción del 30% en los niveles de quitotriosidasa, tras un año de tratamiento(39).

La actividad plasmática normal de la quitotriosidasa está entre 4-76 nmol/mL/hora(62).

En la Figura 3, tomada de Hollak *et al.* (22) se puede observar como el TRE disminuye la actividad plasmática de la quitotriosidasa. La actividad de la quitotriosidasa aumenta tras una reducción de la dosis y disminuye después del incremento de la dosis.



G.6.2. CCL18 o PARC

La quimocina de activación y regulación pulmonar, *CCL18* o *PARC* (*pulmonary activated-related chemokine*) podría ser una alternativa a la determinación de la quitotriosidasa, como biomarcador subrogado, para la monitorización de la respuesta al tratamiento, especialmente en los pacientes con déficit en la actividad plasmática de la quitotriosidasa.

Las concentraciones del polipéptido *PARC* se encuentran elevadas entre 10 y 40 veces en los pacientes con EG sin tratamiento. Sus concentraciones se correlacionan con el grado de afectación visceral y hematológica, así como con la actividad de la quitotriosidasa. A diferencia de ésta, las variaciones genéticas de la *PARC* no parecen influenciar su utilidad como biomarcador(18). Los cambios de la *PARC* en orina y plasma ocurren de manera proporcional, por lo se puede monitorizar la EG determinando la quimocina en pequeñas muestras urinarias(27).

Los niveles séricos normales de la *PARC* están entre 10-72 ng/mL(62).

En la práctica clínica, debido al precio y a la complejidad de la técnica para la determinación de la *PARC*, este marcador biológico no se utiliza de forma habitual. Sólo se usa en los pacientes con la EG, que son homocigotos para la mutación de la quitotriosidasa(18).

G.6.3. Biomarcadores óseos

De acuerdo con las recomendaciones a nivel óseo, del panel de expertos europeos(23), actualmente, el uso de biomarcadores óseos no se aconseja en la práctica clínica y no deberían utilizarse para establecer la dosis del TRE.

G.6.4. Proteínas MIP 1-a y MIP 1-b

Las proteínas *MIP 1-a* y *MIP 1-b* (*Macrophage Inflammatory Protein*) son marcadores biológicos de la afectación ósea en la EG. Se ha demostrado la utilidad de las *MIP 1* en determinaciones seriadas. Estas proteínas se encuentran elevadas en los pacientes, que presentan afectación ósea. La ausencia de descenso de las proteínas *MIP 1*, en los pacientes en tratamiento, se asocia con progresión de la enfermedad ósea(18).

G.7. Criterios de pérdida de los objetivos alcanzados durante el periodo de mantenimiento

Una vez instaurado el tratamiento y alcanzados los objetivos terapéuticos es necesario vigilar si se produce una pérdida en los objetivos conseguidos, como consecuencia de los cambios en el tratamiento o de cualquier otro motivo(18;35).

En los pacientes con la forma no neuropática de la EG, cuando se produce una pérdida de los objetivos logrados por disminución de la dosis, es necesario restablecer la dosis con la que se habían obtenido y mantenido los objetivos terapéuticos hasta ese momento. Cuando la pérdida de los objetivos logrados se produce sin reducción de la dosis, es necesario descartar la presencia de otra enfermedad concomitante, como causa del empeoramiento de los síntomas. Si no se detecta ninguna enfermedad, es necesario valorar un aumento de la dosis.

Tabla 28. Criterios de pérdida de los objetivos alcanzados

Criterios determinantes de pérdida de los objetivos:

- Descenso de la Hb en 1,5g/dL por debajo del valor alcanzado.
- Descenso del recuento plaquetario en un 25% por debajo del valor alcanzado, o cifra de plaquetas <80.000/mm³.
- Sangrado de forma espontánea.
- Aumento de un 20% en el volumen del hígado o bazo respecto a los volúmenes alcanzados.
- Progresión de la enfermedad ósea (empeoramiento del dolor, fractura, infarto, necrosis).
- Empeoramiento de la calidad de vida.
- Agravamiento de los síntomas pulmonares.
- Disminución del crecimiento.

Criterios optativos:

- Aumento de la quitotriosidasa (valorar las variaciones superiores al 5%).
- Descenso de la DMO.

Discusión

Cada vez son más frecuentes las situaciones donde se demanda una rápida evaluación de las terapias específicas, utilizadas en los errores congénitos del metabolismo (ECM), como la EG. Sin embargo, tanto por la epidemiología de los ECM, como por cuestiones éticas, los estudios de eficacia de los tratamientos específicos de estas enfermedades suelen tener escasa validez interna. A esta situación, se añade el elevado coste de los tratamientos y la falta de alternativas terapéuticas. Esto justifica, el desarrollo de una herramienta, que facilite el desarrollo, la evaluación y el análisis de estudios sobre el tratamiento en los pacientes con EG tipo 1.

Los resultados de este estudio han permitido el desarrollo de una herramienta para la evaluación de la eficacia del tratamiento en la EG. Además, proporcionan el listado de variables de resultado clínicamente relevantes que facilita la monitorización del paciente durante el tratamiento y la evaluación de su eficacia de forma individualizada.

A partir de la evidencia revisada se puede considerar que las variables de eficacia, de mayor relevancia clínica en la EG a nivel hematológico, son la anemia y la trombocitopenia; a nivel visceral, los cambios en el volumen esplénico y hepático; a nivel óseo, la aparición de crisis óseas, fracturas patológicas o la necesidad de cirugía de reemplazo articular. La valoración de la calidad de vida se determina habitualmente, en esta población, utilizando el cuestionario validado SF-36.

EITRE para la EG, comercializado desde 1.991, ha permitido consensuar los objetivos a alcanzar, en base a la eficacia observada del tratamiento. En 2.003, un panel internacional de expertos realizó un documento de consenso “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*” (24). Las conclusiones de este panel de expertos han servido de referencia para la elaboración de las GPC existentes. Por tanto, todas las guías coinciden en los objetivos terapéuticos a alcanzar, descritos con anterioridad en la herramienta.

La efectividad del tratamiento específico de la EG depende de las manifestaciones clínicas con que curse la enfermedad. Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento y en la respuesta en los distintos órganos afectados. Algunos órganos tienen una respuesta rápida, mientras que otros responden de forma mucho más lenta o no responden al tratamiento. La respuesta a nivel hematológico y visceral puede producirse de manera temprana, lográndose el objetivo terapéutico. En cambio, a nivel óseo la osteonecrosis, osteosclerosis o compresión vertebral pueden ser irreversibles. Sin embargo, algunas lesiones óseas y alteraciones del desarrollo pueden responder, en algunos casos, más

tardíamente al tratamiento. El tiempo requerido por cada paciente para lograr su objetivo terapéutico, depende de numerosos factores, incluyendo la tasa de progresión, extensión y gravedad de la enfermedad.

Debido a la falta de estudios comparativos y de información sobre la historia natural de la EG antes de la introducción del TRE, se desconoce con precisión el beneficio en salud, que el tratamiento proporciona.

Existe evidencia en relación a la efectividad del TRE en las manifestaciones viscerales y hematológicas en la EG de tipo 1. Sin embargo, existe una gran incertidumbre sobre la efectividad en la prevención de las complicaciones óseas. El TRE no revierte la osteonecrosis, por ello se podría argumentar que todos los pacientes deberían recibir tratamiento específico al diagnóstico, para prevenir el daño esquelético irreversible. Sin embargo, los pacientes asintomáticos o con enfermedad leve no progresan necesariamente a manifestaciones más graves de la enfermedad, ni se produce reducción en la calidad de vida. De acuerdo con Kesselman *et al.*(63) de cada 400 pacientes con EG leve no tratados, sólo uno desarrolla osteonecrosis. El coste para evitar un caso de osteonecrosis sería de 40.000.000\$.

La calidad de vida, medida mediante la versión corta del cuestionario SF-36 (SF-6D), no se afecta por el volumen esplénico y/o hepático, ni por los parámetros hematológicos. De acuerdo con el registro internacional de la EG, la afectación ósea parece ser la única manifestación que causa una disminución significativa en la calidad de vida(7).

Una de las principales limitaciones de esta herramienta es la calidad de la evidencia, ya que se basa en documentos de consenso y GPC, de escaso rigor metodológico en su elaboración. Si bien, este tipo de documentos no son los que aportan mayor evidencia, hay que considerar que, aunque los investigadores han recogido datos de la evaluación de los pacientes con EG durante más de 30 años(7), no hay evidencia sólida del impacto que supone el tratamiento específico en los pacientes con EG tipo 1, en los estudios llevados a cabo. Lo que ha puesto de manifiesto la necesidad de realizar paneles de expertos, para llegar a un consenso a nivel internacional.

La herramienta desarrollada proporciona a los diferentes profesionales sanitarios una ayuda para iniciar, evaluar o analizar estudios clínicos en este grupo de pacientes. En este sentido, en el Anexo 4 se presenta una adaptación de la Guía para la inclusión de nuevos fármacos (GINF) para este tipo de medicamentos.

La idiosincrasia de la EG hace que el proceso de diagnóstico, tratamiento y monitorización de la enfermedad sea multidisciplinar. Esta herramienta facilita la monitorización del tratamiento de la EG por parte de los distintos profesionales sanitarios implicados en el proceso.

Conclusiones

- Las variables de eficacia de mayor relevancia clínica en la EG tipo 1 son: a nivel hematológico, la anemia y la trombocitopenia; a nivel visceral, los cambios en el volumen esplénico y hepático; a nivel óseo, la aparición de crisis óseas, fracturas patológicas y la necesidad de cirugía de reemplazo articular. La valoración de la calidad de vida se determina habitualmente, en esta población, utilizando el cuestionario validado SF-36.
- Las conclusiones del panel de expertos que realizó el documento de consenso “*Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease*” han servido de referencia para la elaboración de las guías de práctica clínica existentes. Por tanto, todas coinciden en los objetivos terapéuticos a alcanzar, descritos con anterioridad en la herramienta de este estudio.
- Los resultados de este estudio proporcionan a los diferentes profesionales sanitarios una herramienta para iniciar y evaluar estudios clínicos que evalúen la eficacia del tratamiento específico en pacientes con EG tipo 1.

Referencias

- (1) Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999;281(3):249-54.
- (2) Prevalence of rare diseases. 2008. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. [citado 19 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cSJ7fPSb>.
- (3) Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *Eur J Intern Med*. 2006;17 Suppl:S2-S5.
- (4) Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(5):851-3.
- (5) Registro nacional de la enfermedad de Gaucher. Disponible en: <http://www.feeteg.org/>. [citado 6 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c7tqmpI7>.
- (6) Giraldo P. Enfermedades raras. Enfermedad de Gaucher. 2002. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/rec/er_1094a.pdf. [citado 6 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c6sUDQJS>.
- (7) Connock M, Burls A, Frew E, Fry-Smith A, Juarez-Garcia A, McCabe C, *et al*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapy for Gaucher's disease: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2006;10(24).
- (8) Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, *et al*. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: consensus recommendations. *J Pediatr*. 2004;144(1):112-20.
- (9) Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, *et al*. Pediatric non-neuronopathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr*. 2004;163(2):58-66.

- (10) Pastores G, Hughes D. Gaucher Disease. 2008. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene?=gaucher>. [citado 26 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5ccNeBBUn>.
- (11) Gaucher disease. Current issues in diagnosis and treatment. NIH Technology Assessment Panel on Gaucher Disease. JAMA. 1996;275(7):548-53.
- (12) Charrow J, Esplin JA, Gribble TJ, Kaplan P, Kolodny EH, Pastores GM, *et al*. Gaucher disease: recommendations on diagnosis, evaluation, and monitoring. Arch Intern Med. 1998; 158(16):1754-60.
- (13) Weinreb NJ. Introduction. Advances in Gaucher Disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines. Semin Hematol. 2004;41:1-3.
- (14) Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, *et al*. The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. Arch Intern Med. 2000;160(18):2835-43.
- (15) Guía Clínica Enfermedad de Gaucher. Diagnóstico, seguimiento y tratamiento. Ministerio de Salud. Santiago. 2008. Disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/2008/GPC-Gaucher2008.pdf>. [citado 6 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c7on2vK7>.
- (16) Cohen IJ, Katz K, Kornreich L, Horev G, Frish A, Zaizov R. Low-dose high-frequency enzyme replacement therapy prevents fractures without complete suppression of painful bone crises in patients with severe juvenile onset type I Gaucher disease. Blood Cells Mol Dis. 1998;24(3):296-302.
- (17) Guggenbuhl P, Grosbois B, Chales G. Gaucher disease. Joint Bone Spine. 2008;75(2):116-24.
- (18) Pérez Calvo JI. Actualización en Enfermedad de Gaucher. Fundación Española de Enfermedades Lisosomales. 2008. Disponible en: <http://www.fundacionlisosomales.es/wp-content/uploads/2008/10/monografico-sobre-la-enfermedad-de-gaucher.pdf>. [citado 1 Dic 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cjzAilSF>.

- (19) Grabowski GA. Gaucher disease: lessons from a decade of therapy. *J Pediatr*. 2004;144:S15-S19.
- (20) Grabowski GA. Phenotype, diagnosis, and treatment of Gaucher's disease. *Lancet*. 2008;372:1263-71.
- (21) Vellodi A, Bembi B, de Villemeur TB, Collin-Histed T, Erikson A, Mengel E, *et al*. Management of neuronopathic Gaucher disease: a European consensus. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24(3):319-27.
- (22) Hollak CEM. Clinically relevant therapeutic endpoints in type I Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:2001.
- (23) Vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, Ciana G, Denes C, Mariani G, *et al*. Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1045-64.
- (24) Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, Andria G, Cox TM, Giralto M, *et al*. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. *Semin Hematol*. 2004;41:4-14.
- (25) Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W, *et al*. Gaucher disease: alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood*. 2004;104(5):1253-7.
- (26) Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(6):603-8.
- (27) Cox TM, Aerts JM, Belmatoug N, Cappellini MD, vom DS, Goldblatt J, *et al*. Management of non-neuronopathic Gaucher disease with special reference to pregnancy, splenectomy, bisphosphonate therapy, use of biomarkers and bone disease monitoring. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):319-36.
- (28) Zimran A, Kay A, Gelbart T, Garver P, Thurston D, Saven A, *et al*. Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients. *Medicine*. 1992;71(6):337-53.

- (29) de Fost M, Vom Dahl S, Weverling GJ, Brill N, Brett S, Häussinger D, *et al.* Increased incidence of cancer in adult Gaucher disease in Western Europe. *Blood Cells Mol Dis.* 2006; 36(1):53-8.
- (30) Rosenbloom BE, Weinreb NJ, Zimran A, Kacena KA, Charrow J, Ward E. Gaucher disease and cancer incidence: a study from the Gaucher Registry. *Blood.* 2005;105(12):4569-72.
- (31) Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726-35.
- (32) Rebollo P. Utilización del «grupo SF» de los cuestionarios de calidad de vida (SF-36, SF-12 y SF-6D) en el marco de ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):740-1.
- (33) Weinreb N, Barranger J, Packman S, Prakash-Cheng A, Rosenbloom B, Sims K, *et al.* Imiglucerase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet.* 2007;71(6):576-88.
- (34) Beutler E. Enzyme replacement in Gaucher disease. *PLoS Medicine.* 2004; 1:118-21.
- (35) Andersson HC, Charrow J, Kaplan P, Mistry P, Pastores GM, Prakash-Cheng A, *et al.* Individualization of long-term enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Genet Med.* 2005;7(2):105-10.
- (36) 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(12):896-900.
- (37) Hughes D, Cappellini MD, Berger M, Van DJ, de FM, Janic D, *et al.* Recommendations for the management of the haematological and onco-haematological aspects of Gaucher disease. *Br J Haematol.* 2007;138(6):676-86.
- (38) Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia. *Acta Pediatr Esp.* 2008;64:178-80.

- (39) Haute Autorité de Santé. Gaucher disease National Diagnosis and Treatment Protocol. 2007. Disponible en: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ven_gaucher_web.pdf. [citado 27 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cdtmQL5q>.
- (40) Deegan P, Hughes D, Mehta A, Cox TM. UK National Guideline for adult Gaucher Disease. 2008. Disponible en: http://www.ncg.nhs.uk/documents/lsd_uk_national_guideline_for_adult_gaucher_disease-010805.pdf. [citado 2 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cdr4kAYS>.
- (41) Somaraju UR, Tadepalli K, Somaraju UR, Tadepalli K. Hematopoietic stem cell transplantation for Gaucher disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD006974.
- (42) Scientific Discussion Cerezyme®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. 2003. Disponible en:
- (43) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Cerezyme/070697en6.pdf>. [citado 7 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5deKFDkdc>.
- (44) Grabowski GA, Barton NW, Pastores G, Dambrosia JM, Banerjee TK, McKee MA, *et al*. Enzyme therapy in type 1 Gaucher disease: comparative efficacy of mannose-terminated glucocerebrosidase from natural and recombinant sources. *Ann Intern Med*. 1995;122(1):33-9.
- (45) Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, *et al*. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med*. 2002;113(2):112-9.
- (46) Weinreb N, vom Dahl S, Gaucher Registry, ICGG. Gaucher Registry Annual Report. 2008.
- (47) Ficha técnica Cerezyme®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Cerezyme/H-157-PI-es.pdf>. [citado 7 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5deQGd7C3>.

- (48) Scientific Discussion Zavesca®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. European Public Assessment Report. 2003. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zavesca/379502en6.pdf>. [citado 8 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5dffTTADD>.
- (49) Ficha técnica Zavesca®. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zavesca/H-435-PI-es.pdf>. [citado 8 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5dffMP3RF>.
- (50) Cox T, Lachmann R, Hollak C, Aerts J, van WS, Hrebicek M, *et al.* Novel oral treatment of Gaucher's disease with N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) to decrease substrate biosynthesis. *Lancet*. 2000;355:1481-5.
- (51) Heitner R, Elstein D, Aerts J, Weely S, Zimran A. Low-dose N-butyldeoxynojirimycin (OGT 918) for type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis*. 2002;28(2):127-33.
- (52) Elstein D, Dweck A, Attias D, Hadas-Halpern I, Zevin S, Altarescu G, *et al.* Oral maintenance clinical trial with miglustat for type I Gaucher disease: Switch from or combination with intravenous enzyme replacement. *Blood*. 2007;110(7):2296-301.
- (53) Giraldo P. Enfermedades raras. Guía de actuación gaucher tipo 1 (adultos). 2002. Disponible en: http://iier.isciii.es/er/rec/er_1094b.pdf. [citado 6 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5c6sRmZye>.
- (54) Gaucher Registry. 2008. Disponible en: http://www.lsdregistry.net/gaucherregistry/hcp/understd/greg_hc_u_regoverview.asp. [citado 5 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5c6oQmc0N>.
- (55) The AGREE Collaboration. AGREE Instrument Spanish version. 2001. Disponible en: <http://www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf>. [citado 3 Ene 2009]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5dYgZWBos>.
- (56) Baldellou A, Dalmau J, Sanjurjo P. Guía clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Gaucher en la infancia. *Acta Pediatr Esp*. 2006;64:175-80.

- (57) Canadian Guidelines for Treatment of Gaucher disease by Enzyme Replacement with Imiglucerase or Substrate Reduction Therapy with Miglustat. 2007. Disponible en: <http://www.garrod.ca/data/attachments/RevisedGaucherGuidelinesV8Mar26-07.pdf>. [citado 27 Nov 2008]. Archivado por WebCite® en: <http://www.webcitation.org/5cdumYGhf>.
- (58) Maas M, Poll LW, Terk MR. Imaging and quantifying skeletal involvement in Gaucher disease. *Br J Radiol* 2002;75:A13-A24.
- (59) Maas M, Hangartner T, Mariani G, McHugh K, Moore S, Grabowski GA, *et al.* Recommendations for the assessment and monitoring of skeletal manifestations in children with Gaucher disease. *Skeletal Radiol*. 2008; 37(3):185-8.
- (60) Cox TM. Biomarkers in lysosomal storage diseases: a review. *Acta Paediatr Suppl*. 2005; 94:39-42.
- (61) Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, Andria G, Charrow J, Clarke JT, *et al.* Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004;41:15-22.
- (62) Cabrera-Salazar MA, O'Rourke E, Henderson N, Wessel H, Barranger JA. Correlation of surrogate markers of Gaucher disease. Implications for long-term follow up of enzyme replacement therapy. *Clin Chim Acta*. 2004;344(1-2):101-7.
- (63) Di RM, Giona F, Carubbi F, Linari S, Minichilli F, Brady RO, *et al.* A new severity score index for phenotypic classification and evaluation of responses to treatment in type I Gaucher disease. *Haematologica*. 2008;93(8):1211-8.
- (64) Kesselman I, Elstein D, Israeli A, Chertkoff R, Zimran A. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;37(1):46-9.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda bibliográfica

Estrategia de búsqueda bibliográfica para revisiones sistemáticas

MEDLINE

- #1. (“Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency”).
ti,ab. or *Gaucher disease/ or *Glucosylceramidase/df or gaucher*.ti,ab.
- #2. (miglustat or zavesca or alglucerase or ceredase or imiglucerase or cerezyme or (enzym* adj3 replacement*)).tw.
- #3. Meta-Analysis as Topic/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/
- #4. (cochrane or embase or (psychlit or psychlit) or (psychinfo or psychinfo) or (cinahl or cinhal) or science citation index or bids or cancerlit).ab.
- #5. (reference list\$ or bibliograph\$ or hand-search\$ or relevant journals or manual search\$).ab.
- #6. (selection criteria or data extraction).ab. and Review/
- #7. Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animal/ not (animal/ and human/)) or (In vitro/ not (In vitro/ and human/))
- #8. (1 and 2 and (or/3-6)) not 7

EMBASE

- #1. ‘gaucher disease’/mj OR ‘glucocerebrosidase deficiency’ OR ‘glucosylceramidase deficiency’:ti OR gaucher*:ti
- #2. ‘miglustat’/de OR ‘alglucerase’/de OR ‘imiglucerase’/de OR (miglustat:ti,ab OR zavesca:ti,ab OR alglucerase:ti,ab OR ceredase:ti,ab OR imiglucerase:ti,ab OR cerezyme:ti,ab OR ‘enzyme replacement’:ti,ab)
- #3. ‘meta analysis’/exp OR ‘meta *2 analysis’ OR metaanaly\$* OR ‘systematic *2 review’ OR ‘systematic *2 overview’
- #4. cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psychlit:ab OR psychinfo:ab OR psychinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR science:ab AND citation:ab AND index:ab OR bids:ab
- #5. ‘reference lists’ OR bibliography OR ‘hand search’ OR ‘hand searches’ OR ‘manual search’ OR ‘relevant journals’

- #6. (data:ab AND extraction:ab OR selection:ab AND criteria:ab) AND review:it
- #7. letter:it OR editorial:it OR (animal/ NOT (human/ AND animal/))
- #8. (#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6)) NOT #7 AND [embase]/lim

COCHRANE LIBRARY

- #1. “Glucocerebrosidase deficiency” OR “Glucosylceramidase deficiency” OR Gaucher disease/ OR Glucosylceramidase/df OR gaucher*

CRD DATABASES

- #1. (“Glucocerebrosidase deficiency” OR “Glucosylceramidase deficiency”) OR Gaucher disease/ OR Glucosylceramidase/df OR gaucher*
- #2. miglustat OR zavesca OR alglucerase OR ceredase OR imiglucerase OR cerezyme or “enzyme replacement”
- #3. #1 and #2 4

ECRI y HAYES

- #1. “glucocerebrosidase deficiency” or “glucosylceramidase deficiency” or glucosylceramidase or gaucher* 1

AETS ESPAÑOLAS (AUNETS)

- #1. Gaucher or “Lipidosis Cerebrósida” or “Deficiencia de Glucocerebrosidasa” or “Deficiencia de Glucosilceramida”

IME

- #1. Gaucher or “Lipidosis Cerebrósida” or “Deficiencia de Glucocerebrosidasa” or “Deficiencia de Glucosilceramida”
- #2. miglustat or zavesca or alglucerasa or ceredasa or imiglucerasa or cerezyme or “reemplazo enzimatico”
- #3. #1 and #2

IBECS

- #1. miglustat or zavesca or alglucerasa or ceredasa or imiglucerasa or cerezyme or “reemplazo enzimatico”

LILACS

- #1. miglustat or zavesca or alglucerasa or ceredasa or imiglucerasa or cerezyme or “reemplazo enzimatico”

MEDES

- #1. Gaucher or “Lipidosis Cerebrósida” or “Deficiencia de Glucocerebrosidasa” or “Deficiencia de Glucosilceramida”

Estrategia de búsqueda bibliográfica para guías de práctica clínica

MEDLINE

- #1. (“Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency”).
ti,ab. or *Gaucher disease/ or *Glucosylceramidase/df or gaucher*.ti,ab.
- #2. guideline.pt,ti.
- #3. “practice guideline”.pt.
- #4. Health Planning Guidelines/
- #5. “consensus development conference”.pt.
- #6. “consensus development conference, nih”.pt.
- #7. Consensus Development Conference/
- #8. Consensus Development Conference, NIH/
- #9. Guideline/ or Practice Guideline/
- #10. “consensus statement”.tw.
- #11. or/2-10
- #12. #11 AND #1

EMBASE

- #1. ‘gaucher disease’/mj OR ‘glucocerebrosidase deficiency’ OR
‘glucosylceramidase deficiency’:ti OR gaucher*:ti,ab
- #2. guideline*:ti,de
- #3. consensus:ti,de
- #4. ‘health care planning’/de
- #5. #1 AND (#2 OR #3 OR #4) AND [embase]/lim

CINAHL

- #1. *GAUCHER DISEASE/ or gaucher*.ti,ab.
- #2. “guideline”.pt,ti,sh.
- #3. “planning”.ti,sh.
- #4. #1 AND (#2 OR #3)

HAYES

- #1. “Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency” or
Gaucher*

ECRI

- #1. “Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency” or
Gaucher*
- #2. Guideline
- #3. #1 and #2

Alberta Medical Association Guidelines, CMA Infobase, National Guidelines Clearinghouse, SIGN, Pubgle, NICE,

#1. “Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency” or Gaucher*

Buscador AETS – AETSA, Buscador AETS – Brasil, NIH, Orphanet, DH Department, GUÍA SALUD, FISTERRA

#1. “Glucocerebrosidase deficiency” or “Glucosylceramidase deficiency” or Gaucher*

Anexo 2. Búsqueda en recursos de Internet

- National Commissioning Group del National Health Service (NHS). Disponible en: <http://www.ncg.nhs.uk/>
- Genetests, financiado por el National Institutes of Health (NIH). Disponible en: <http://www.genetests.org/>
- Department of Health and Ageing. Australian government. Disponible en: <http://www.health.gov.au/>
- European Organization for Rare Diseases (EURORDIS). Disponible en: <http://www.eurordis.org/>
- The National Organization for Rare Disorders (NORD). Disponible en: <http://www.rarediseases.org/>
- ORPHANET (base de datos de información de enfermedades raras y de medicamentos huérfanos). Disponible en: <http://www.orpha.net>
- Sistema de Información sobre Enfermedades Raras en Español (SIERE) del Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://ier.isciii.es/er/>
- Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo. Disponible en: <http://www.eimaep.org/>
- Federación Española De Enfermedades Raras (FEDER). Disponible en: <http://www.enfermedades-raras.org/>
- Asociación española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM). Disponible en: <http://www.ae3com.org>
- Fundación Española de Enfermedades Lisosomales (FEEL). Disponible en: <http://www.fundacionlisosomales.es>
- Fundación Española para el Estudio y Terapéutica de la EG (FEETEG). Disponible en: <http://www.feeteg.org/>

Anexo 3. Escala de evaluación de calidad de GPC

Instrumento AGREE para la evaluación de las guías de práctica clínica	
<i>Alcance y objetivo</i>	
1.	Los objetivos generales de la guía están específicamente descritos.
2.	Los aspectos clínicos cubiertos por la guía están específicamente descritos.
3.	Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.
<i>Participación de los implicados</i>	
4.	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.
5.	Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.
6.	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.
7.	La guía ha sido probada entre los usuarios diana.
<i>Rigor en la elaboración</i>	
8.	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
9.	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.
10.	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente definidos.
11.	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.
12.	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.
13.	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.
14.	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.
<i>Claridad y presentación</i>	
15.	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.
16.	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.
17.	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.
18.	La guía se apoya con herramientas para su aplicación.
<i>Aplicabilidad</i>	
19.	Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.
20.	Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.
21.	La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.
<i>Independencia editorial</i>	
22.	La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.
23.	Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.
Cada ítem esta graduado mediante una escala de 4 puntos desde el 4 Muy de acuerdo hasta el 1 Muy en desacuerdo.	

Anexo 4. Herramienta para evaluar la eficacia del tratamiento en la EG

Diseño del estudio		Número de pacientes:	Grupo CONTROL: n=	Posología:
Aleatorizado	Sí No			
Abierto	Sí No	% Pérdidas:		
Frente a placebo	Sí No	Duración del estudio:		
Análisis por ITT	Sí No			
Características basales de los pacientes				
Edad				
Severity Score Index				
Recuento plaquetario				
Hemoglobina				
Niveles de quitotriosidasa				
Dolor óseo				
Osteonocrosis				
Cirugía de reemplazo				

Características basales de los pacientes (Continuación)	Grupo TRATAMIENTO: n= Posología:	Grupo CONTROL: n= Posología:
% medio del volumen hepático respecto al valor normal		
% medio del volumen esplénico respecto al valor normal		
Densidad mineral ósea		
Crisis óseas		
Fracturas		
Calidad de vida (SF-36) puntuación media del estado de salud física		
Calidad de vida (SF-36) puntuación media del estado de salud mental		

Resultados de eficacia y seguridad				
Variables evaluadas en el estudio	Resultado grupo TRATAMIENTO	Resultado grupo CONTROL	Diferencia Absoluta	p
Variables de eficacia				
Hemoglobina				
Recuento plaquetario				
Niveles de quitotriosidasa				
Severity Score Index				
% medio del volumen hepático respecto al valor normal				
% medio del volumen esplénico respecto al valor normal				
Densidad mineral ósea				
Crisis óseas				
Fracturas				
Puntuación media del estado de salud física				
Puntuación media del estado de salud mental				
Otras variables de eficacia				
Variables de seguridad				

Aplicabilidad / Relevancia de los resultados

- ¿Es el control la mejor alternativa terapéutica disponible?
 - Para el control, ¿son adecuadas las dosis, pautas y duración de tratamiento?. ¿Son las que se usan en la práctica clínica?
 - ¿Son los pacientes incluidos en el ensayo similares a los de la práctica clínica?
 - ¿Son clínicamente relevantes las variables medidas?
 - ¿La magnitud de los resultados es clínicamente relevante?
- A nivel hematológico**
- ¿Se han incrementado los niveles de Hb tras 12-24 meses en niveles
 - * $\geq 11\text{g/dL}$ en mujeres y niños? Sí No
 - * $\geq 12\text{g/dL}$ en hombres? Sí No
 - ¿Ha evitado el tratamiento la necesidad de transfusiones sanguíneas?
 - ¿Se mantienen los niveles de Hb alcanzados después de los 12-24 meses de tratamiento?
 - ¿Se ha incrementado el recuento plaquetario de manera suficiente como para prevenir el sangrado quirúrgico, obstétrico o el sangrado espontáneo?
 - En los pacientes esplenectomizados, ¿se ha normalizado el recuento plaquetario?
 - En pacientes no esplenectomizados:
 - * ¿Se ha incrementado el recuento plaquetario de 1,5 a 2 veces, tras 12 meses de tratamiento, en los pacientes que presentaban trombocitopenia basal moderada ($60\text{-}120 \times 10^9/\text{L}$)?
 - Sí No
 - * ¿Se ha normalizado el recuento plaquetario, tras 24 meses de tratamiento, en los pacientes que presentaban trombocitopenia basal moderada ($60\text{-}120 \times 10^9/\text{L}$)?
 - Sí No
 - * ¿Se ha incrementado el recuento plaquetario 1,5 veces, tras 12 meses de tratamiento, en los pacientes que presentaban trombocitopenia basal grave ($<60 \times 10^9/\text{L}$)?
 - Sí No
 - * ¿Se ha doblado el recuento plaquetario, tras 24 meses de tratamiento, en los pacientes que presentaban trombocitopenia basal grave ($<60 \times 10^9/\text{L}$), aunque no se haya alcanzado la normalidad?
 - Sí No
 - * ¿Se le ha realizado a algún paciente una esplenectomía durante el estudio?
 - Sí No

Aplicabilidad / Relevancia de los resultados (Continuación)**A nivel visceral**

- ¿Se ha reducido el volumen hepático entre un 20-30% entre el primer y segundo año de tratamiento?
Sí No
- ¿Se ha reducido el volumen hepático entre un 30-40% entre el tercer y quinto año de tratamiento?
Sí No
- ¿Se mantiene o se reduce el volumen hepático entre 1 a 1,5 veces el valor normal?
Sí No
- ¿Se ha reducido el volumen del bazo entre un 30-50% en el primer año de tratamiento?
Sí No
- ¿Se ha reducido el volumen del bazo entre un 50-60% entre el segundo y quinto año de tratamiento?
Sí No
- ¿Se mantiene o se reduce el volumen del bazo de 2 a 8 veces el volumen normal?
Sí No
- ¿Se alivian los síntomas debido a la esplenomegalia (distensión abdominal, saciedad temprana, dolor abdominal)?
Sí No

Aplicabilidad / Relevancia de los resultados (Continuación)

A nivel óseo

- ¿Ha disminuido o se ha eliminado el dolor óseo entre el primer y segundo año de tratamiento? Sí No
- ¿Se han producido crisis óseas durante el tratamiento? Sí No
- ¿Se ha producido osteonecrosis y los colapsos articulares durante el tratamiento? Sí No

En pacientes pediátricos:

- * ¿Se ha alcanzado el pico de masa ósea óptimo para su edad?
 Sí No
- * ¿Han aumentado el espesor cortical y la densidad mineral trabecular, tras 2 años de tratamiento?
 Sí No
- * ¿Se ha normalizado el crecimiento de acuerdo con los estándares normales de la población pediátrica tras tres años de tratamiento?
 Sí No

Pacientes adultos:

- * ¿Ha aumentado la densidad mineral trabecular tras 3-5 años de tratamiento?
 Sí No



9 788496 199046

Precio: 10,00 €