

PROGRAMA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1

Por: **Mauricio Lema Medina, MD**

Hematólogo y Oncólogo Clínico, Clínica SOMA, Grupo Oncológico Internacional – Clínica de Oncología
Astorga, Medición, Medellín

08/11/2006

Generalidades

La enfermedad de Gaucher es la más común de las enfermedades de depósito lisosomal. Es una condición multisistémica que resulta de mutaciones recesivas en el gen que codifica la glucocerebrosidasa (Beta-glucosidasa ácida, EC 3.2.1.45). Más de 300 mutaciones han sido identificadas. La actividad deficiente de glucocerebrosidasa origina la acumulación de su metabolito principal, glucocerebrósido (glucosilceramida) en varios tejidos (Figura 1), pero principalmente en los lisosomas de los macrófagos, dando origen a unas células características conocidas como células de Gaucher. La infiltración por estos macrófagos llenos de glucocerebrósido en sus lisosomas explican los daños a varios órganos: hígado, bazo, médula ósea, esqueleto, pulmones y ganglios linfáticos. En el 90% de los casos no hay afección del sistema nervioso central (Denominada Enfermedad de Gaucher tipo 1). Este último compromiso se ve en una forma fulminante de la infancia y de la juventud (Tipo 2 y Tipo 3, respectivamente). La importancia de la acumulación glucocerebrosidasa en la enfermedad neurológica es controvertida.

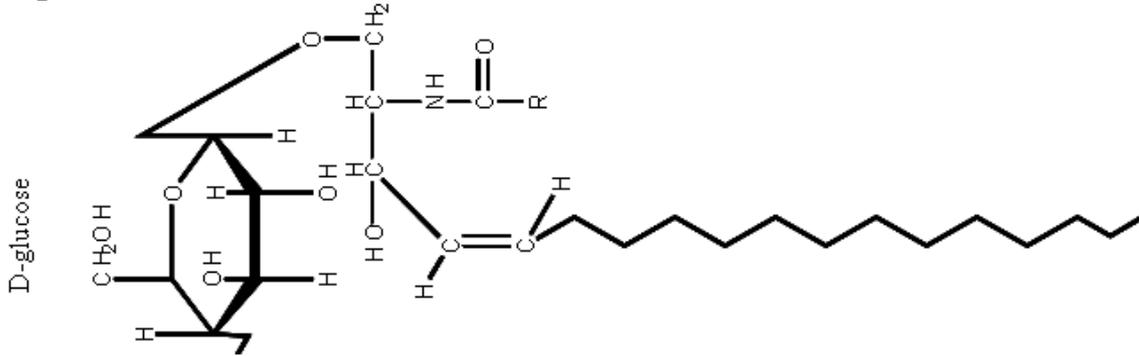
Historia

La enfermedad de Gaucher fue descrita en 1882 por Philippe C.E. Gaucher, un estudiante de medicina, en su tesis de grado considerándola una forma de linfoma que comprometía el bazo en donde él observó las células típicas Figura 2 (1). Las variedades neuronopáticas infantiles y juveniles fueron descritas en 1927 y 1959 (2). Posteriormente, se estableció que el denominador común era la acumulación de glucocerebrósido, un glicoesfingolípido, en los lisosomas de los macrófagos (3). El gen responsable fue identificado por Roscoe Brady en 1965 (4). Durante más de 20 años se investigó la manera de purificar el gen hasta que, en 1991, se obtuvo glucocerebrosidasa placentaria humana con una cadena final de mannose denominada alglucerasa (Ceredase®, Genzyme) que fue aprobada para su uso en Enfermedad de Gaucher tipo 1 (5). En 1994 la alglucerasa fue remplazada por imiglucerasa, una glucocerebrosidasa humana obtenida por tecnología recombinante (Cerezyme®, Genzyme Corporation). La eficacia de la imiglucerasa ha sido ampliamente demostrada (6)

Bioquímica elemental

La enfermedad de Gaucher es un trastorno en el que se acumula la Beta glucosil ceramida también conocida como glucocerebrósido. El glucocerebrósido es un esfingolípido en el cual el amino alcohol llamado esfingosina tiene sustituidos sus carbonos 1 y 2 por ácidos grasos largos (en la posición 2 hay una amida) y en la posición 3 hay una glucosa unida por un enlace glucosídico beta. La esfingosina con los 2 ácidos grasos en las posiciones 1 y 2 se denomina ceramida. Cuando falta la enzima se acumula el producto glucosil-ceramida en los lisosomas de los macrófagos

Figura 1 Glucosilceramida



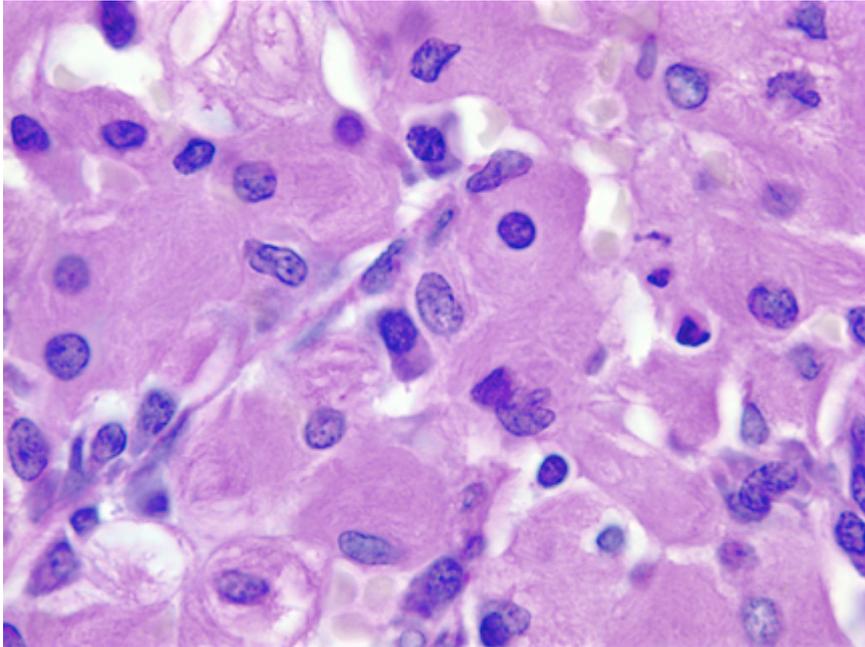
Manifestaciones Clínicas de la enfermedad de Gaucher tipo 1

Como especialista en adultos que soy, no es de mi interés analizar las presentaciones y manejo de las variedades neuronopáticas que ocurren en la infancia y juventud. De aquí en adelante, el documento versará sobre los aspectos relacionados con la enfermedad de Gaucher no neuronopática o tipo 1. Esta variedad ocurre con mayor frecuencia en familias de origen Ashkenazi, pero se ha establecido que es panétnica.

La enfermedad de Gaucher tiene varios órganos blancos: el bazo, el hígado, el hueso y los pulmones. Existen considerables variaciones entre los individuos que van desde formas fulminantes, hasta formas indolentes que se diagnostican a avanzada edad. Dependiendo de qué compartimiento está más afectado, es el cuadro clínico: Esplenomegalia con hiperesplenismo, anemia, trombocitopenia y sangrado es una presentación frecuente. Hepatomegalia con hipertensión portal y disfunción vascular pulmonar, es otra. La infiltración de la médula ósea por las células de Gaucher pueden causar varios síndromes óseos que incluyen: crisis dolorosas, fracturas patológicas, osteonecrosis, necrosis avascular, osteopenia y osteoporosis. Dada la heterogeneidad de la presentación y sus manifestaciones, se ha acuñado el concepto de COMPARTIMIENTO para la valoración y seguimiento de los pacientes con esta enfermedad. Algunos pacientes manifiestan más daño en su compartimiento óseo, otros en su compartimiento hepático, otros en el esplénico, etc.

Dos situaciones especiales han hecho que la enfermedad de Gaucher sea un ejemplo para el manejo clínico: la existencia de tratamiento eficaz con la enzima de remplazo y, no menos importante, un esfuerzo internacional colaborador para agrupar la información de los pacientes con esta enfermedad en todo el mundo por el Gaucher Registry (7). Sin un esfuerzo de colaboración internacional, no existiría el grado de sofisticación en el manejo de esta enfermedad que existe hoy en día. A continuación se revisan los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher, seguido por las recomendaciones revisadas para la evaluación y monitorización de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher (8,9). Al final del artículo, se dedica a los aspectos prácticos del manejo de la terapia de remplazo enzimático con imiglucerasa.

Figura 2



Las células de Gaucher tienen un abundante citoplasma estriado que ha sido descrito como de seda arrugada (fotomicrografía de bazo) (10)

Objetivos terapéuticos en el tratamiento de enfermedad de Gaucher tipo 1

Anemia

La terapia de remplazo enzimático mejora la anemia en pacientes con enfermedad Gaucher. El objetivo debe ser el incremento de los niveles de hemoglobina a ≥ 11 gr/dL en mujeres o ≥ 12 gr/dL en hombres, en el lapso de 12-24 meses de tratamiento y con ello mitigar la fatiga, disnea y angina, así como evitar transfusiones de glóbulos rojos.

Nota: se debe tener precaución que no hayan comorbilidades que causen anemia: estados ferroprivos, deficiencia de vitamina B12, etc. Estas deben ser corregidas, en caso de identificarse.

Trombocitopenia

Se recomienda iniciar terapia de remplazo enzimático cuando hay trombocitopenia $< 100.000/mm^3$. La trombocitopenia se considera severa cuando es $< 60.000/mm^3$. El objetivo más importante del tratamiento de la trombocitopenia es evitar el sangrado espontáneo quirúrgico u obstétrico. Ello se obtiene usualmente con valores $> 30.000/mm^3$. En general, no se recomienda la esplenectomía pues parece incrementar los cuadros óseos, el riesgo de sepsis e hipertensión pulmonar.

Los objetivos terapéuticos del manejo con terapia de remplazo enzimático son: Incrementar los recuentos de plaquetas durante el primer año de tratamiento para evitar sangrados quirúrgicos, obstétricos y espontáneos. En pacientes esplenectomizados se debe obtener un recuento normal de plaquetas en el primer año de tratamiento. En pacientes no esplenectomizados con trombocitopenia moderada se debe incrementar el recuento de plaquetas basal en un 50%-100% en el primer año y estar en el rango normal o levemente por debajo de lo normal en el año 2. Para pacientes con trombocitopenias severas se debe obtener un incremento del 50% del recuento durante el primer año, incrementos menos notorios durante los años 2-5 con doblaje del valor inicial al año 2. Pero en estos pacientes no se espera que obtengan valores normales. Tratar de evitar esplenectomía, cuando sea

posible. Se deben mantener recuentos de plaquetas estables que eliminen los riesgos de sangrado una vez obtenida la respuesta máxima.

Hepatomegalia

Se define hepatomegalia como una masa hepática > 1.25 veces lo normal. Se considera hepatomegalia leve cuando el incremento está entre 1.25 y 2.5 veces lo normal. Se considera hepatomegalia severa cuando el tamaño hepático excede 2.5 veces lo normal. Con la terapia de remplazo enzimático se obtiene normalización de la masa hepática en aproximadamente 50% de los pacientes con hepatomegalia moderada y en aproximadamente 8% en los pacientes con hepatomegalia severa. Con la terapia de remplazo hormonal, se obtiene una disminución de la masa hepática del 20-30% en los primeros 2 años y de 30-40% durante los años 3-5, y esos son los objetivos terapéuticos con obtención de una masa hepática de 1-1.5 veces lo normal. Cuando la hepatomegalia es severa, no siempre se obtienen estos objetivos, aún con tratamiento agresivo con terapia de remplazo enzimático.

Esplenomegalia

La masa esplénica normal es menor de 0.2% del peso corporal. En 90% de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tienen un crecimiento > 5 veces lo normal. Se denomina esplenomegalia moderada cuando la masa del bazo es 5-15 veces la normal. Se denomina esplenomegalia severa cuando la masa esplénica es > 15 veces la normal. En general, con la terapia de remplazo enzimático se disminuye la masa esplénica de 30-50% en el primer año y entre el 50-60% en los años 2-5. A los 24 meses de tratamiento se obtienen valores menores de 5 veces lo normal en aproximadamente la mitad de los pacientes que iniciaron con esplenomegalia moderada y 9% de los pacientes que iniciaron con esplenomegalia severa.

Los objetivos del tratamiento es obtener una masa esplénica a 2 a 8 veces la normal; disminuir el volumen esplénico en 30-50% en el primer año y del 50-60% en los años 2-5; eliminar el dolor asociado a esplenomegalia, evitar infartos esplénicos, saciedad temprana, distensión abdominal y el hiperesplenismo.

Cuando los pacientes inician con esplenomegalia severa, frecuentemente persisten con esplenomegalia a pesar de tratamiento agresivo.

Patología esquelética

La patología esquelética de la enfermedad de Gaucher es compleja. Se describen tres presentaciones que frecuentemente coexisten: lesiones focales (líticas con o sin esclerosis asociadas a infartos, trombosis, procesos inflamatorios que pueden progresar a osteonecrosis), lesiones locales (defectos de remodelación y deformidades de los huesos largos como la deformidad en pañoleta de Erlenmeyer, con adelgazamiento cortical); enfermedad generalizada con osteopenia y osteoporosis con incremento en el riesgo de fractura patológica. Los pacientes con enfermedad de Gaucher pueden presentar crisis de dolor óseo que pueden mimetizar una osteomielitis aguda. Aproximadamente el 66% de los pacientes que reciben terapia de remplazo enzimático han manifestado dolor óseo, 29% han tenido crisis óseas de dolor, 50% sufren de osteopenia y 35% tienen infartos óseos, 34% tiene necrosis avascular, 28% con nuevas fracturas y 14% han tenido remplazo de articulaciones con cirugía.

El dolor óseo disminuye en el 50% de los pacientes en los primeros 2 años de tratamiento. En el mismo período, se disminuyen en 80-90% las crisis dolorosas del dolor. Después de 2 años, las crisis óseas de dolor ocurren en 1% de los pacientes por año. La mejoría en la densidad ósea en adultos ocurre lentamente con un incremento del 20-30% en los primeros 4 años. El uso de bisfosfonatos es importante en este grupo de pacientes cuando hay osteopenia u osteoporosis (10)

Los objetivos específicos para la enfermedad ósea incluyen: Disminuir o eliminar los dolores óseos en los primeros 2 años de tratamiento; prevenir crisis dolorosas óseas; prevenir la osteonecrosis, colapso articular subcondral; mejorar la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos hasta alcanzar valores normales e incrementar la densidad mineral ósea cortical y trabecular al segundo año de tratamiento. En adultos, incrementar la densidad mineral ósea trabecular a los 3-5 años.

Crecimiento

Aproximadamente la mitad de los niños con enfermedad de Gaucher tipo 1 tienen baja talla. Con la terapia de remplazo enzimático se busca normalizar el crecimiento a 3 años y alcanzar una talla normal. También se busca un inicio de la pubertad normal.

Pulmonar

La enfermedad pulmonar sólo se manifiesta en 1-2% de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1, pero puede ser severa. Se puede presentar como enfermedad intersticial o como enfermedad de los vasos pulmonares (hipertensión pulmonar con o sin síndrome hepatopulmonar).

Con la terapia de remplazo enzimático se busca revertir el síndrome hepatopulmonar con disminución en la dependencia al oxígeno; disminuir la hipertensión pulmonar (junto con otros medicamentos como prostaciclina o bosentan), mejorar el estado funcional y la calidad de vida; prevenir el deterioro súbito de la función pulmonar con muerte súbita; prevenir el inicio de enfermedad pulmonar con la terapia de remplazo enzimática oportuna (evitando la esplenectomía).

Bienestar y desempeño

Los pacientes con enfermedad de Gaucher tienen indicadores de desempeño y bienestar inferiores a los de la población. Con la terapia de remplazo enzimático se busca mejorar o normalizar la función física para llevar a cabo las actividades normales y cumplir los papeles funcionales del individuo; mejorar los puntajes de instrumentos de calidad de vida validados a los 2-3 años o menos dependiendo del grado de compromiso de la enfermedad. La escala más utilizada es la SF-36.

Medición de marcadores

Varios son los marcadores que pueden ser evaluados en la sangre de pacientes con enfermedad de Gaucher que reflejan actividad de la enfermedad: Niveles de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fosfatasa ácida resistente a tartrato (TRAP) y la chitotriosidasa. La chitotriosidasa es la más utilizada clínicamente. Se ha observado que cuando no se alcanza una disminución del 15% en los niveles de este marcador al año de tratamiento se observa también una menor respuesta en los parámetros viscerales. El 6% de los humanos no tienen chitotriosidasa y por lo tanto este marcador no es valorable en ellos. Hay que tener precaución con las decisiones inducidas SÓLO por los niveles de chitotriosidasa, pues estos deben ser tenidos en cuenta en el contexto clínico y de otros tests en el manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1.

Variables no afectadas por la terapia de remplazo enzimático en enfermedad de Gaucher tipo 1

Cuando ya se estableció fibrosis en el hígado, bazo o pulmón, frecuentemente no hay reversibilidad anticipada. Lo mismo sucede para las osteonecrosis.

Recomendaciones para la evaluación y monitorización de los pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 (8,9)

Evaluación inicial

Dada la heterogeneidad clínica de la Enfermedad Gaucher tipo 1, se recomienda una evaluación y seguimiento completos y reproducibles de todos los aspectos relevantes de la enfermedad. Se recomienda establecer la deficiencia de la Beta glucosidasa con genotipificación y obtener los siguientes:

Evaluación inicial

- a. Historia clínica completa
- b. Hemograma con diferencial y plaquetas
- c. AST, ALT, Fosfatasa alcalina, Bilirrubina total y directa, PT y PTT
- d. Calcio, fósforo, albúmina sérica, proteínas totales, electroforesis de proteínas, Ferritina, vitamina B 12, HBsAg, HbCAb, HCV.
- e. Medición de chitotriosidasa, TRAP y ACE
- f. TAC de abdomen simple con medición de volumen hepático y esplénico
- g. Resonancia magnética simple y Rayos X AP de los fémures, Rayos X AP y lateral de la columna dorsal, lumbar y sacra.
- h. Densitometría ósea de por lo menos la columna lumbar y el cuello del fémur
- i. EKG, Rayos X de tórax, ecocardiografía
- j. Cuestionario de calidad de vida (SF-36).

Criterios para terapia sistémica

En la evaluación inicial se debe establecer si hay indicación o no de tratamiento Sistémico. Se indica tratamiento con cualquiera de las siguientes:

1. Anemia con hemoglobina menor de 11 gr/dL en mujeres y menor de 12 gr/dL en hombres,
2. Trombocitopenia con plaquetas menores de 100.000 /mm³,
3. Hepatomegalia mayor de 1.5 veces la masa normal
4. Esplenomegalia mayor de 8 veces la masa normal (también pacientes con hipersplenismo, infartos esplénicos, saciedad temprana, o distensión abdominal causados por esplenomegalia)
5. Enfermedad ósea (fractura patológica, osteonecrosis, dolor óseo severo, osteopenia).

Dosis inicial de imiglucerasa (12)

La dosis propuesta para el programa de Enfermedad de Gaucher del servicio del suscrito es la siguiente. Existen varias alternativas válidas (13,14,15)

Rango de peso (kg)	Dosis imiglucerasa U*
< 40	400
41-60	600
61-80	800
81-100	1000
* U en 100 mL SSN IV día 1 y 15, cada mes	
Ácido zoledrónico 4 mg IV en infusión de 15 minutos, día 1, cada mes x6 en caso de enfermedad ósea con osteopenia u osteoporosis.	

Seguimiento de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 Pacientes que no reciben terapia de remplazo enzimático

Cada año: Examen físico, cuestionario de calidad de vida (SF-36), Hemoglobina, recuento de plaquetas, chitotriosidasa en sangre.

Cada 1-2 años: Valoración de la masa hepática, valoración de la masa esplénica (TAC de abdomen), resonancia magnética de los fémures (cortes coronales; T1 y T2); densitometría ósea. Valoración pulmonar cada 1-2 años en aquellos pacientes con presiones pulmonares en el límite superior de lo normal (ecocardiografía doppler).

Pacientes en terapia de remplazo enzimático

No han alcanzado los objetivos terapéuticos

Cada año: Evaluación clínica, cuestionario de calidad de vida (SF-36)

Cada 3 meses: Hemoglobina, recuento de plaquetas, chitotriosidasa

Cada 12 meses: Valoración de la masa hepática, valoración de la masa esplénica (TAC de abdomen), resonancia magnética de los fémures (cortes coronales; T1 y T2); densitometría ósea. Valoración pulmonar cada 1-2 años en aquellos pacientes con presiones pulmonares en el límite superior de lo normal (ecocardiografía doppler).

Cumplen los objetivos terapéuticos

Cada año: Evaluación clínica, cuestionario de calidad de vida (SF-36), hemoglobina, recuento de plaquetas, chitotriosidasa, valoración de la masa hepática, valoración de la masa esplénica (TAC de abdomen), resonancia magnética de los fémures (cortes coronales; T1 y T2); densitometría ósea. Valoración pulmonar cada 1-2 años en aquellos pacientes con presiones pulmonares en el límite superior de lo normal (ecocardiografía doppler).

Cuando se cambia la dosis o en caso de complicaciones clínicas significativas
Evaluación clínica, cuestionario de calidad de vida (SF-36), hemoglobina, recuento de plaquetas, chitotriosidasa, valoración de la masa hepática, valoración de la masa esplénica (TAC de abdomen), resonancia magnética de los fémures (cortes coronales; T1 y T2); densitometría ósea. Valoración pulmonar cada 1-2 años en aquellos pacientes con presiones pulmonares en el límite superior de lo normal (ecocardiografía doppler).

Modificación de la dosis de imiglucerasa según los resultados obtenidos

En general, se puede considerar bajar la dosis de imiglucerasa a la mitad si se cumplen todos los objetivos terapéuticos e iniciar seguimiento más estrecho para ver si hay reactivación de la enfermedad.

En caso de no cumplirse los objetivos terapéuticos según los parámetros estipulados, se recomienda el incremento en la dosis de la enzima con el doble de la dosis hasta un máximo de 120 U/kg/dosis cada 2 semanas. Incrementos por encima de este valor no van a proveer beneficio clínico adicional. Se debe dejar un adecuado período de tiempo para que la nueva dosis puede ejercer su efecto antes de hacer cambios en la dosificación, nunca antes de 6 meses (normalmente cada año).

Terapia de remplazo enzimático de Enfermedad de Gaucher tipo 1 con Imiglucerasa

Imiglucerasa (Cerezyme®)

La imiglucerasa es un análogo de la enzima humana Beta-glucocerebrosidasa, producida por tecnología DNA recombinante. La Beta-glucocerebrosidasa es una enzima glicoproteica lisosomal que cataliza la hidrólisis del glucolípido glucocerebrósido a glucosa y ceramida.

La imiglucerasa se suministra como un polvo liofilizado, blanco, no pirogénico y estéril y viene en presentación de 200 U y 400 U. Los viales se deben almacenar a 2-8 grados Celsius. Después reconstituida se alcanza una concentración de imiglucerasa de 40 U/mL con un pH de 6.1.

Otros componentes no activos en el vial de Cerezyme® incluyen: manitol, citratos sódicos, polisorbatos, hidróxidos cítricos o sódicos y haemacel.

Farmacología clínica

La enfermedad de Gaucher se caracteriza por una actividad deficiente de la Beta-glucocerebrosidasa que causa acumulación de glucocerebrósido en los macrófagos tisulares produciendo una apariencia característica que se observa en el hígado, bazo y médula ósea. También se pueden observar las células Gaucher en el pulmón, intestino y riñón.

Las secuelas hematológicas secundarias incluyen: anemia severa con trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, complicaciones esqueléticas que incluyen osteonecrosis y osteopenia con fracturas patológicas secundarias. La imiglucerasa inyectada cataliza la conversión de glucoerebrósido a cerebrósido y glucosa. En ensayos clínicos, la imiglucerasa mejoró la anemia y trombocitopenia, mejoró la esplenomegalia y la hepatomegalia, mejoró la caquexia en forma eficaz.

Indicaciones y uso

La imiglucerasa está indicado para la terapia de reemplazo a largo plazo de pacientes pediátricos y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1 que cause al menos alguno de los siguientes:

Anemia

Trombocitopenia

Enfermedad ósea

Hepatomegalia o esplenomegalia.

Contraindicaciones

Ninguna conocida. En caso de hipersensibilidad a la imiglucerasa se debe reiniciarla con cautela. Aproximadamente 15% de los pacientes tratados con imiglucerasa desarrollan anticuerpos tipo IgG contra la enzima. De estos, aproximadamente la mitad desarrollan formas de hipersensibilidad. Las reacciones anafilactoides han sido descritas en menos del 1% de los pacientes. En la mayoría de los pacientes se puede reiniciar el tratamiento con premedicación con antihistamínicos con o sin corticosteroides.

Precauciones

En menos del 1% de la población tratada con imiglucerasa se desarrolla hipertensión pulmonar o neumonía. Ambas complicaciones también se observan en pacientes con enfermedad de Gaucher y no hay una relación causal definida entre la medicación y estos eventos. Los pacientes con síntomas pulmonares sin fiebre deben ser evaluados para descartar hipertensión pulmonar.

El tratamiento con imiglucerasa debe ser dirigido por médicos con conocimiento sobre la enfermedad de Gaucher.

Se debe tener precaución en pacientes que van a ser tratados con imiglucerasa que recibieron alglucerasa y exhibieron reacciones de hipersensibilidad o anticuerpos.

Los efectos carcinogénicos, teratogénicos, en la fertilidad y mutagénicos de la imiglucerasa son desconocidos. Se clasifica como Categoría C durante el embarazo:

se debe sopesar cuidadosamente el riesgo y el beneficio antes de utilizarlo durante el embarazo. Tampoco es conocido si la imiglucerasa es excretado por la leche materna y se recomienda precaución en la administración durante la lactancia.

La imiglucerasa se puede utilizar con seguridad en pacientes pediátricos mayores de 2 años de edad.

Reacciones adversas

El 13.8% de los pacientes experimentan una reacción adversa. Dolor, prurito, urencia, edema o absceso estéril en el sitio de la venopunción. Cada uno de estos síntomas ocurre en menos del 1% de los pacientes. Se observan reacciones de hipersensibilidad en 6.6% de los pacientes tratados que incluyen: prurito, "flushing", urticaria, angioedema, dolor precordial, síntomas respiratorios, cianosis e hipotensión. Reacciones anafilactoides ocurren en menos del 1.5%. Como ya se mencionó, la premedicación con antihistamínicos con o sin esteroides permite reiniciar el tratamiento en la inmensa mayoría de los pacientes. Otras reacciones se observan en el 6.5% de los pacientes e incluyen: náuseas, dolor abdominal, diarrea, exantema, fatiga, dolor de cabeza, fiebre, mareo, escalofríos, dolor de espalda y taquicardia. Cada uno de estos ocurre en menos del 1.5% de los pacientes.

Los eventos adversos más comunes en menores de 12 años incluyen: disnea, fiebre, náuseas, "flushing", vómito y tos. En personas mayores los efectos más comunes son: cefalea, prurito y exantema.

No se ha reportado toxicidad por sobredosis de hasta 240 U/kg cada 2 semanas.

Dosificación y administración

La imiglucerasa se administra por vía intravenosa de 1-2 horas. La dosis debe ser individualizada para cada pacientes en rangos que van desde 2.5 U/kg de peso 3 veces por semana a 60 U/kg cada 2 semanas. La dosis puede ser incrementada o disminuida según los resultados de la evaluación completa rutinaria y las manifestaciones clínicas del paciente.

La imiglucerasa debe ser almacenada a 2-8 grados Celsius. Después de la reconstitución, la imiglucerasa debe ser inspeccionada visualmente antes de ser utilizado. Se puede tolerar una floculación leve como en toda solución proteica. La solución puede ser filtrada an través de un filtro en-línea que liga proteínas con poro de 0.2 um. No administrar si hay partículas oscuras o decoloraciones de otras naturalezas. No se debe utilizar medicamento después de la fecha de expiración.

La concentración de imiglucerasa luego de la reconstitución es 40 U/mL con un volumen de 5 mL (ampolla de 200 U) o 10 mL (ampollas 400 U). La dosis apropiada de imiglucerasa para cada paciente es diluida en SSN 0.9% 100 – 200 mL y administrado en infusión de 1-2 horas.

Como la imiglucerasa no contiene preservativos, se debe descartar todo material sobrante de la ampolla. La imiglucerasa es estable por 12 horas después de la reconstitución a temperatura ambiente y hasta 24 horas cuando se almacena a 2-8 grados Celsius.

Presentación

Cerezyme® - Imiglucerasa polvo para inyección de 200 U (US \$ 925.00) o 400 U (US \$ 1.850.00).

Genzyme corporation.

Otras estrategias

Para pacientes que no toleran la imiglucerasa y tienen una variedad leve o moderada de Enfermedad de Gaucher tipo 1, se puede utilizar miglustat (N-butyldeoxynojirimycin, miglustat (Zavesca)) que es un inhibidor de la síntesis de glucosilceramida. Este medicamento, oral, está disponible en Europa y en los Estados Unidos, pero no en Colombia. Por lo tanto no lo discuto en este documento.

Referencias

1. Gaucher PCE. *De l'épithélioma primitif de la rate, hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie*, Paris, France: Faculté de Médecine de Paris; 1882. MD Thesis
2. Oberling C, Woringer P. La maladie de Gaucher chez la nourisson. *Rev Fr Pediatr* 1927;3:475-532, Hillborg PO. Morbus Gaucher: Norbotten. *Nordisk Medicin* 1959;61:303-306
3. Aghion E. *La maladie de Gaucher dans l'enfance*, Paris, France: Faculté de Médecine; 1934. Thèse
4. Brady RO, Kanfer J, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-225
5. Barton NW, Brady RO, Dambrosia JM, Di Bisceglie AM, Doppelt SH, Hill SC. Replacement therapy for inherited enzyme deficiency—Macrophage-targeted glucocerebrosidase for Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1991;324:1464-1470.
6. Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1,028 patients with type 1 Gaucher disease after 2-5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 2002;113:112-119
7. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2835-2843.
8. Weinreb NJ . Introduction. *Advances in Gaucher Disease: therapeutic goals and evaluation and monitoring guidelines*. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):1-3 PMID: 15468044
9. Weinreb NJ, Aggio MC, Andersson HC, et al; International Collaborative Gaucher Group (ICGG), Gaucher disease type 1: revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol*. 2004 Oct;41(4 Suppl 5):15-22 PMID: 15468046
10. <http://www.neuropathologyweb.org/chapter10/chapter10bLSDs.html>, accesado en 08/11/2006
11. Wenstrup RJ, Bailey L, Grabowski GA, Moskovitz J, Oestreich AE, Wu W. Gaucher disease: Alendronate disodium improves bone mineral density in adults receiving enzyme therapy. *Blood* 2004;. Mar 9
12. Altarescu G, Schiffmann R, Parker CC, et al. Comparative efficacy of dose regimens in enzyme replacement therapy of type I Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis*. 2000 Aug;26(4):285-90. PMID: 11042029
13. Zimran A, Elstein D, Levy-Lahad E, et al. Replacement therapy with imiglucerase for type 1 Gaucher's disease. A. Gaucher Clinic, Jerusalem, Israel. *Lancet*. 1995 Jun 10;345(8963):1479-80. PMID: 7769903,
14. Hollak CE, Aerts JM, Goudsmit R, et al. Individualised low-dose alglucerase therapy for type 1 Gaucher's disease. Department of Internal Medicine, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands. *Lancet*. 1995 Jun 10;345(8963):1474-8. PMID: 7769902,
15. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al. Low-dose low-frequency imiglucerase as a starting regimen of enzyme replacement therapy for patients with type I Gaucher disease. *QJM*. 1998 Jul;91(7):483-8. PMID: 9797931