

# MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

Dr. Miguel Ángel Torralba

## COMPARTIENDO SALUD 2.0

*Información para pacientes, familiares y amigos de afectados por la Enfermedad de Gaucher*



*Gidon vive en Australia. Su viaje con la enfermedad de Gaucher empezó a los 9 meses de vida. Fue diagnosticado a los 3 años y medio. Hoy, Gidon disfruta jugando con sus dos hermanos mayores al fútbol y al ajedrez. Quiere estudiar Medicina cuando sea mayor.*

# MANEJO MULTIDISCIPLINAR DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER

## Dr. MIGUEL ÁNGEL TORRALBA

Unidad de Enfermedades Minoritarias. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario “Lozano Blesa”. Zaragoza.



Médico internista, especialista en **Enfermedades Lisosomales** y responsable de la consulta específica de “**Enfermedades Minoritarias Sistémicas**” en el **Hospital Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Psiquiatría (UNIZAR)** desde 2007 y Director de varias Tesis Doctorales, trabajos Fin de Grado y Proyectos Fin de Máster en Enfermedades Lisosomales. Gran interés y dedicación a las enfermedades lisosomales, con especial atención a la enfermedad de **Gaucher, Fabry, Niemann Pick, Krabbe, Tay-Sachs, Sialidosis, Manosidosis, MPS y Mucoviscidosis**, siendo director y colaborador de varios proyectos nacionales e internacionales en esta área y autor de un gran número de publicaciones y presentaciones en congresos.

# ÍNDICE

**4** INTRODUCCIÓN

**5** MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE

**12** TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

**12** GESTIÓN PERSONALIZADA DEL TRATAMIENTO

**14** CLAVES DEL ÉXITO

**15** CONCLUSIONES

**16** ENLACES DE INTERÉS



EL TRATAMIENTO Y SU  
GESTIÓN PERSONALIZADA



• CLAVES DEL ÉXITO  
• CONCLUSIONES



ENLACES DE INTERÉS

# INTRODUCCIÓN

---



## El manejo de los síntomas multisistémicos

de la enfermedad de Gaucher requiere un enfoque por parte de un **equipo multidisciplinar** que incluya tratamientos específicos de la enfermedad, así como atención de apoyo. Esto involucra a diferentes especialistas médicos, médicos generales, proveedores de atención de apoyo y pacientes.

La capacidad de **clasificar la gravedad** de la enfermedad utilizando herramientas de medición validadas permite la estandarización de la monitorización del paciente, la medición de la progresión de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

**Definir los objetivos** del tratamiento es útil para establecer un punto de referencia que permita evaluar la respuesta al tratamiento y gestionar las expectativas de los pacientes y sus familias. Aunque los objetivos del tratamiento varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, siempre se incluyen la estabilización, mejora o reversión (si es posible) de las manifestaciones clínicas. Para asegurar que se están logrando los objetivos del tratamiento, es necesario un **seguimiento regular y completo**.

# MANEJO CLÍNICO

Después de diagnosticar a un **paciente con enfermedad de Gaucher**, el manejo clínico debe responder a dos objetivos fundamentales:

- 1) Cómo **optimizar la gestión y el seguimiento del paciente** cuando hay varios especialistas involucrados en su cuidado.
- 2) En particular, cómo **lograr un equilibrio entre el tratamiento estandarizado y el individualizado**. Trataremos de responder si un enfoque multidisciplinar mejora el manejo de pacientes con enfermedad de Gaucher y en qué medida.



## ¿Qué significa “equipo multidisciplinar”?

La mejor definición sería: “Un grupo compuesto por miembros con experiencia, calificaciones y habilidades variadas pero complementarias, que trabajan en equipo y contribuyen al logro y la organización de unos objetivos específicos”.



## Puntos críticos en el manejo del paciente

En el manejo de un paciente con enfermedad de Gaucher recientemente diagnosticado existen una serie de puntos críticos que han sido descritos por autores anteriores:<sup>1</sup>

- \* Hacer un diagnóstico enzimático preciso y llevar a cabo un historial médico y familiar detallado.
- \* Ofrecer asesoramiento genético apropiado, evaluando la gravedad de las mutaciones presentes en el gen *GBA*.
- \* Realizar una clasificación y cuantificación fenotípica precisa.
- \* Planificar los objetivos del tratamiento.
- \* Implementar una “Medicina Personalizada” (*Figura 1*).



EL TRATAMIENTO Y SU  
GESTIÓN PERSONALIZADA



• CLAVES DEL ÉXITO  
• CONCLUSIONES



ENLACES DE INTERÉS

**Figura 1.** Manejo optimizado de los pacientes con enfermedad de Gaucher.

**PASO 1**

Realizar un correcto diagnóstico mediante el ensayo enzimático, a la vez que una historia médica y familiar detallada

**PASO 2**

Consejo Genético

**PASO 3**

Cuantificación del Fenotipo

**PASO 4**

Planteamiento de los objetivos terapéuticos

**PASO 5**

Aproximación a una “Medicina Personalizada”

## 1 EL ANÁLISIS ENZIMÁTICO

En la enfermedad de Gaucher, representa el único método para confirmar el diagnóstico. La detección de una baja actividad enzimática de  $\beta$ -glucosidasa ácida, en comparación con los controles sanos, es el método para el diagnóstico y no la aspiración de médula ósea.

## 2 ASESORAMIENTO GENÉTICO

Debido a las características del gen *GBA*, es importante llevar a cabo un estudio familiar completo.

**Gravedad de las mutaciones:** tradicionalmente se ha dicho que existe una mala correlación entre el genotipo y el fenotipo en la enfermedad de Gaucher. Al menos en la población española, se ha encontrado que una menor actividad residual resulta en un fenotipo más grave y viceversa.

## 3 CUANTIFICACIÓN FENOTÍPICA

La cuantificación del fenotipo es la herramienta más importante para la evaluación generalizada y personal. En 2010, Weinreb NJ, *et al.*<sup>3</sup> divulgaron el sistema de **puntuación de gravedad para el paciente Gaucher (GD-DS3)**, que se centra en los aspectos óseo, hematológico y visceral asociando una escala analógica que evalúa el dolor. Este sistema ha demostrado ser una herramienta de información muy útil que cuantifica el fenotipo del paciente con un máximo de 19 puntos, utilizando la media ponderada que se centra en estas tres esferas. Este sistema de puntuación representa un excelente instrumento para cuantificar el fenotipo y la respuesta a la terapia o a cada cambio de dosis.

Otro aspecto importante en relación a la cuantificación del fenotipo viene proporcionado por la información que aportan los **biomarcadores**. Estos pueden ayudar en el diagnóstico y seguimiento a corto y largo plazo del paciente con enfermedad de Gaucher, a menudo proporcionando una señal de alerta temprana de cualquiera de las posibles complicaciones de la enfermedad. Los biomarcadores son proteínas que surgen de las células de Gaucher, y sus niveles plasmáticos ofrecen una visión de la carga total de la enfermedad. Independientemente de la investigación de nuevos biomarcadores, la Quitotriosidasa, CCL18 / PARC y recientemente la Glucosilesfingosina son los más útiles.



EL TRATAMIENTO Y SU  
GESTIÓN PERSONALIZADA



• CLAVES DEL ÉXITO  
• CONCLUSIONES



ENLACES DE INTERÉS

## 4

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO



En términos generales, los objetivos terapéuticos en la enfermedad de Gaucher son:

- 
**Estabilizar**
- 
**Mejorar**
- 
**Invertir (si es posible) los signos y síntomas clínicos.**

En 2004, Pastores GM, *et al.*<sup>5</sup> publicaron los **objetivos terapéuticos para los pacientes con enfermedad de Gaucher** (Figura 2). Estas recomendaciones se revisaron recientemente incluyendo la prevención de complicaciones a largo plazo o las comorbilidades asociadas, y refuerzan la importancia de tener un punto de vista multidisciplinar en la enfermedad de Gaucher, particularmente en lo que respecta a la enfermedad ósea, el embarazo, el mieloma múltiple y el Parkinson/Parkinsonismo.

La **enfermedad ósea** es frecuente, impredecible en cuanto a la presentación, es independiente de las manifestaciones viscerales y hematológicas y del genotipo, y es un criterio para iniciar el tratamiento.

Para las mujeres con enfermedad de Gaucher que están **embarazadas** es importante recordar la tendencia al empeoramiento de la anemia (así como la disminución de las plaquetas), el potencial riesgo de desarrollar crisis óseas (especialmente después del parto), y la posible necesidad de ajuste de la dosis de terapia enzimática. Especialmente importantes son las consideraciones que rodean a la anestesia y al parto.

**Figura 2.** Objetivos terapéuticos a alcanzar en pacientes con enfermedad de Gaucher, según Pastores GM, *et al.*<sup>5</sup>



Para los pacientes adultos con enfermedad de Gaucher, una **monitorización adecuada** de su situación permite que el equipo multidisciplinar evalúe el logro de los objetivos terapéuticos.

- » **Para los pacientes que no están recibiendo tratamiento**, se debe incluir un examen físico, una encuesta de calidad de vida SF-36, un hemograma, una bioquímica y los biomarcadores cada 12 meses. Las pruebas viscerales, esqueléticas y pulmonares deben realizarse cada 12-24 meses.
- » **Para los pacientes que reciban tratamiento pero sin alcanzar los objetivos terapéuticos**, los análisis de biomarcadores se recomiendan cada 3 meses, asociando cada 12 meses un examen físico, una encuesta de calidad de vida SF-36 y evaluaciones viscerales, esqueléticas y pulmonares.
- » Por último, **para los pacientes en tratamiento que sí han alcanzado los objetivos terapéuticos**, su evaluación debe realizarse cada 2 años, excepto un examen físico y una encuesta de calidad de vida SF-36 que se debe realizar anualmente.

El mismo sistema de evaluación y monitorización se recomienda para pacientes pediátricos, a excepción del examen físico, que debe realizarse semestralmente para comprobar la estatura alcanzada.

## 5

## IMPLEMENTACIÓN DE LA “MEDICINA PERSONALIZADA”

En general, un equipo multidisciplinar debe lograr el equilibrio adecuado entre la atención estandarizada e individualizada. Finalmente, el grupo multidisciplinar:

- 1) Define el problema
- 2) Decide sobre los objetivos
- 3) Recopila información
- 4) Busca opiniones
- 5) Discute y amplía el problema
- 6) Desarrolla soluciones potenciales
- 7) Ofrece opiniones
- 8) Evalúa soluciones potenciales y elige la mejor
- 9) Resume el plan y acepta la distribución de tareas entre los miembros del equipo

**Las claves para el éxito** son: involucrar a todos los miembros del equipo, tener una buena comunicación, trabajar hacia los estándares de tratamiento, y dar a los pacientes información a través de un informe escrito individualizado.

Dentro de un **equipo multidisciplinar de enfermedad de Gaucher**, es esencial que un experto conduzca y coordine todos los aspectos de la atención, incluyendo el apoyo social y psicológico. Es estrictamente necesario trabajar en estrecha colaboración con los otros médicos especialistas del hospital pertinentes para desarrollar un modelo personal de seguimiento y tratamiento (*Figura 3*).

**Figura 3.** Diagrama de un equipo multidisciplinar en la enfermedad de Gaucher.



# EL TRATAMIENTO Y SU GESTIÓN PERSONALIZADA



Pero, ¿cómo desarrollar un plan de tratamiento en un paciente con enfermedad de Gaucher recién diagnosticado? La **terapia de reemplazo enzimático (TRE)** con glucocerebrosidasa representa el abordaje terapéutico estándar, aunque algunos pacientes asintomáticos o muy ligeramente afectados no necesitan tratamiento. La **terapia de reducción de sustrato (TRS)** es una alternativa a la TRE.

Asimismo, muchos afectados también requieren fármacos adicionales (como la vitamina D o bifosfonatos para la osteopenia y analgésicos), intervenciones (como cirugía ortopédica), fisioterapia para complicaciones esqueléticas, terapia física para atenuar la hipertensión portal y/o tratamiento vasodilatador para la hipertensión pulmonar.

La **gestión personalizada del tratamiento** para los pacientes con enfermedad de Gaucher requiere cinco estadios (*Figura 4*):

- 1 **INICIACIÓN** del fármaco seleccionado.
- 2 **ADAPTACIÓN:** en esta etapa se debe demostrar una mejoría clínica y de los biomarcadores. Este período de tiempo fluctúa entre 6 y 12 meses.
- 3 **ESTABILIZACIÓN:** para la mayoría de los pacientes se produce a los primeros 24 meses después del inicio del tratamiento. Además de la mejora de los aspectos clínicos y de los biomarcadores, se debe demostrar una mejoría radiológica.

- 4 **REDUCCIÓN DE DOSIS:** después de la estabilización del paciente, que se define por la ausencia de síntomas, la normalización de biomarcadores y la demostración de una mejoría radiológica, la fase de reducción puede iniciarse con una reducción de la dosis del 25%, solamente aplicable a los pacientes con TRE.
- 5 **MANTENIMIENTO:** tres meses después de la modificación de las dosis de enzima, los pacientes deben ser cuidadosamente reevaluados de acuerdo con las “recomendaciones de evaluación y seguimiento”. Si el paciente permanece estable, se debe continuar con la misma dosis, pero en un paciente inestable, el equipo multidisciplinar debe reconsiderar la dosis apropiada.

**Figura 4.** Tratamiento personalizado en pacientes con enfermedad de Gaucher.



# CLAVES DEL ÉXITO



## CLAVES DEL ÉXITO DE LA ATENCIÓN MULTIDISCIPLINAR

Un equipo de atención multidisciplinar sólo puede tener éxito si se proporcionan las siguientes circunstancias o apoyos:

- » **Un enfoque de equipo completo**, con claridad sobre los roles y la experiencia de cada miembro del equipo, incluidos los especialistas, el médico general y los profesionales afines; además de ocuparse de los aspectos psicosociales de la atención.
- » **Comunicación regular** entre los miembros del equipo.
- » **Acceso a una gama completa de opciones terapéuticas**, independientemente de la lejanía geográfica, del servicio de salud rural o urbano.
- » Prestación de atención en línea con las normas nacionales y **decisiones de tratamiento basadas en información adecuada**.
- » Los pacientes deben participar en sus discusiones de atención y manejo, y recibir **información oportuna y apropiada** de los profesionales de la salud.
- » **Selección de los miembros** del equipo adecuado.

Sin embargo, un equipo multidisciplinar tendrá que trabajar afrontando una serie de posibles obstáculos:

- \* **“Gatekeeping”** (término en inglés que denomina el hecho que permite el trabajo bajo ciertas circunstancias y los bloquea bajo otros).
- \* **Factores financieros.**
- \* **Falta de formación profesional** en un enfoque multidisciplinar.
- \* **Logística** (por ejemplo, ubicación conjunta, tiempos de reunión disponibles y recursos físicos).
- \* Diferentes **requisitos de información** para las disciplinas involucradas.
- \* **Falta de criterios formales de evaluación.**
- \* **Falta de confianza** entre las profesiones participantes.
- \* Un enfoque en la **autonomía profesional.**
- \* **Marcos legislativos** que limitan el alcance de la práctica profesional.

# CONCLUSIONES

A la pregunta **¿es importante un enfoque multidisciplinar en la gestión y manejo de los pacientes con enfermedad de Gaucher, especialmente en los nuevos pacientes?** La respuesta debe ser que sí porque ofrece claros beneficios en dos aspectos:



**En el aspecto social, familiar y particular del paciente:** mejora el acceso al sistema sanitario, incrementando la calidad de la atención y reduciendo el gasto general. Además, permite un uso más eficiente de las intervenciones mediante el establecimiento de objetivos individualizados, la variación de los horarios de atención y los tipos de terapia.



**En el aspecto médico:** este modelo proporciona un marco que enriquece la interpretación clínica y la aplicabilidad de las herramientas de evaluación clínica, que representa el mejor modelo para la traducción de los resultados de la investigación a la práctica clínica.



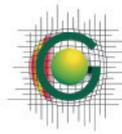
## ENLACES DE INTERÉS

### Asociación Española de Enfermos y Familiares de la enfermedad de Gaucher:

<https://aeefegaucher.es>

### Información para pacientes, padres y cuidadores de enfermos de Gaucher:

<https://www.rarasperoreales.es/es/la-enfermedad-de-gaucher/homepage>.



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

#### REFERENCIAS:

**1.** Beutler E, Kuhl W. The diagnosis of the adult type of Gaucher's disease and its carrier state by demonstration of deficiency of beta-glucosidase activity in peripheral blood leukocytes. *J Lab Clin Med.* 1970; 76: 747-55. **2.** Torralba MA, Olivera S, Bureo JC, Dalmau J, Nuñez R, León P, *et al.* Residual enzymatic activity as a prognostic factor in patients with Gaucher disease type 1: correlation with Zimran and GAUSS-I index and the severity of bone disease. *QJM.* 2016; 109: 449-52. **3.** Weinreb NJ, Cappellini MD, Cox TM, Giannini EH, Grabowski GA, Hwu WL, *et al.* A validated disease severity scoring system for adults with type 1 Gaucher disease. *Genet Med.* 2010; 12:44-51. **4.** Murugesan V, Chuang WL, Liu J, Lischuk A, Kacena K, Lin H, *et al.* Glucosylsphingosine is a key biomarker of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2016; 91:1082-9. **5.** 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. **6.** 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. **7.** Biegstraaten M, Cox TM, Belmatoug N, Berger MG, Collin-Histed T, Vom Dahl S, *et al.* Management goals for type 1 Gaucher disease: An expert consensus document from the European working group on Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 68: 203-208. **8.** Baldellou A, Andria G, Campbell PE, Charrow J, Cohen IJ, Grabowski GA, *et al.* Paediatric non-neuronopathic Gaucher disease: recommendations for treatment and monitoring. *Eur J Pediatr.* 2004; 163: 67-75. **9.** Gardner D. Ten lessons in collaboration. *Online J Issues Nurs.* 2005; 10: 2. **10.** Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, *et al.* Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med.* 2017; 37: 25-32. **11.** Gorman, P. *Managing Multi-Disciplinary Teams in the NHS.* London: Kogan Page Limited. London 1998. ISBN 0749427876.

Con la colaboración de:

**SANOFI GENZYME** 