



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**RESPUESTA CLÍNICA Y HEMATOLÓGICA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE  
REEMPLAZO ENZIMÁTICO CON IMIGLUCERASE EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1  
Y 3, EN PACIENTES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, DE LA UMAE HOSPITAL  
GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO LA RAZA**

**TESIS  
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
DR. JUAN JAIME ESTRADA SORIANO**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. SERGIO JOAQUIN FRANCO ORNELAS**



**CIUDAD DE MÉXICO NOVIEMBRE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES**  
**DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

---

**DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**  
**DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DRA. SANDRA SANCHEZ FELIX**  
**JEFA DE DIVISIÓN DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MÉDICO**  
**NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. SERGIO JOAQUÍN FRANCO ORNELAS**  
**ASESOR DE TESIS**  
**MÉDICO PEDIATRA**  
**ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL**  
**LA RAZA**

## **AGRADECIMIENTOS**

## INDICE

RESUMEN .....	5
MARCO TEÓRICO .....	6
JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	10
OBJETIVOS .....	11
MATERIAL Y MÉTODOS .....	12
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACIÓN .....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSIÓN .....	15
CONCLUSIÓN .....	16
BIBLIOGRAFÍA .....	17
ANEXOS .....	18

## RESUMEN

### RESPUESTA CLÍNICA Y HEMATOLÓGICA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO CON IMIGLUCERASE EN LA ENFERMEDAD DE GAUCHER TIPO 1 Y 3, EN PACIENTES DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA, DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO LA RAZA

Dr. Sergio Joaquín Franco Ornelas. Dr. Juan Jaime Estrada Soriano.

**ANTECEDENTES:** Enfermedad por atesoramiento lisosomal más frecuente, forma parte de un grupo de enfermedades por atesoramiento lisosomal que tiene en común ser de transmisión autosómica recesiva, con una presentación clínica heterogénea, progresivas, en algunas ocasiones con afección a SNC y en los casos de Fabry y Hunter se encuentran ligadas al cromosoma X.<sup>1</sup>

Existen tres formas clínicas

Tipo 1: es la más frecuente, sigue un curso crónico y no involucra al SNC

Tipo 2: aguda, de presentación neuropática, antes de los 2 años de edad.

Tipo 3: juvenil subaguda con involucro al SNC.

El resultado de la terapia de reemplazo es la reducción del volumen esplénico, en algunos casos mayor al 50%, observándose una mejoría continua detectable hasta los 60 meses, en cuanto a la respuesta hepática se logra reducción mayor al 30% a los 24 meses aproximadamente, observándose mejoría clínica detectable hasta los 60 meses, en ocasiones debido a la fibrosis es menos probable que se normalicen los bazo e hígados afectados y agrandados de forma más severa, ha demostrado que aminora o resuelve la anemia, la hemoglobina promedio aumenta 2.4 gr/dl después de los 24 meses.<sup>13</sup>

**OBJETIVO:** Conocer la respuesta clínica y hematológica secundaria a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.

**METODOLOGÍA:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtendrán los expedientes del archivo clínico del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza de los pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3, diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica, se dividirán en 2 grupos de acuerdo al tipo de enfermedad ( 1 o 3) y de acuerdo al tiempo de haber recibido el tratamiento de enero 2003 a enero 2008.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se usará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, con frecuencias y proporciones para las cualitativas. En un análisis secundario se comparará la frecuencia de respuesta al tratamiento con cada esquema con prueba de  $\chi^2$  cuadrada o exacta de Fisher. Se usará paquete estadístico SPSS 20.0 y se considerarán valores estadísticamente significativos aquellos con valor de  $p < 0.05$ .

**RECURSOS:** Físicos: Reportes radiológicos, registros clínicos y de laboratorio de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3. Materiales: Hojas blancas, lápices, equipo de cómputo, programa estadístico. Todos los recursos financieros serán absorbidos por los investigadores. Humanos: se cuenta con personal capacitado, médicos adscritos y residente de pediatría, hay experiencia en el área de investigación para la medición de las variables, así como para la recolección de datos y el procesamiento estadístico de los mismos.

No es necesario financiamiento institucional o externo, se ocuparán recursos propios de los investigadores y los ya proporcionados por el IMSS derivados de la atención de los pacientes. El grupo de investigadores son pediatras y cuentan con experiencia clínica y en estudios de investigación, el título y diseño del estudio comienza a desarrollarse a partir de Enero 2003 a enero 2008 y se envió a plataforma SIRELCIS/CLIES en el mes de Marzo 2008. Los investigadores y participantes no recibirán algún beneficio directo por el estudio, se espera que los resultados contribuyan a aumentar el conocimiento de la respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.

**Palabras clave:** reemplazo enzimático, enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.

## MARCO TEÓRICO

Enfermedad por atesoramiento lisosomal más frecuente, forma parte de un grupo de enfermedades por atesoramiento lisosomal que tienen en común el ser de transmisión autosómica recesiva, con una presentación clínica heterogénea, progresiva, en algunas ocasiones con afección a sistema nervioso central (SNC) y en los casos de Fabry y Hunter se encuentran ligadas al cromosoma X.<sup>1</sup>

Dentro de la clasificación de las enfermedades lisosomales o por atesoramiento, la enfermedad de Gaucher se encuentra dentro del grupo de esfingolipidosis, que corresponden al 55% del total de las lisosomales, las mucopolisacaridosis ocupan el 34%, las glucogenosis un 5% y las lipofusinos, mucopolisacaridosis y oligosacaridosis un 4%.

La enfermedad de Gaucher fue descrita por primera vez por el dermatólogo Philippe Charles Ernest Gaucher en el año de 1882, considerado por él como un desorden leucémico benigno. En 1924 Epstein describió la presencia de un lípido denominado cerebrósido en el interior de las células de los pacientes. Groen en 1948 fue el primero en describir la enfermedad como un desorden de transmisión genética. Para 1965 Brady y cols dedujeron que la enfermedad era secundaria a la deficiencia en la síntesis de la enzima betaglucosidasa con la consecuente acumulación de glucosilceramida en los cuerpos lisosomales de las células del sistema reticuloendotelial. Entendiéndose que los lisosomas son organelos intracelulares que se encargan de la degradación de productos celulares que a su vez estos provienen de las membranas celulares sanguíneas, considerándose así a los lisosomas verdaderas plantas de reciclaje.

En casos raros la enfermedad es causada por mutaciones en el dominio C de la saposin, en el gen que codifica la prosaposina, enzima que se requiere para la óptima actividad de la betaglucocerebrosidasa.}

Al acumulo de ácidos grasos en el interior de los macrófagos se les conoce como células de Gaucher, estos ácidos grasos se almacenan en los microtúbulos de los cuerpos lisosomales, dicha acción evita la apoptosis o muerte celular programada con el consiguiente acumulo en bazo, hígado y médula ósea. El tipo de herencia es autosómica recesiva, hasta el momento con mas de 280 mutaciones del brazo largo del cromosoma 1, locus 21, condicionando como consecuencia la deficiencia de la enzima betaglucosidasa o del factor activador de los esfingolípidos.<sup>4</sup>

Con la presencia de ambos progenitores portadores hay un 25% de posibilidad de tener un producto que padezca la enfermedad, un 75% sin afección, pero de estos últimos un 25% de portadores asintomáticos.<sup>8</sup>

Fisiopatología: acumulo de células de Gaucher en los siguientes órganos: médula ósea, bazo, hígado, pulmón, corazón y en ocasiones SNC. La enzima betaglucosidasa es un polipéptido de 497 aminoácidos con peso molecular de 55,565 mmol, posee infinidad de mutaciones sin embargo las 4 más frecuentes son N370S, L444P, 84GG y la IVS2 + 1.<sup>4</sup> El gen que codifica consiste en 7604 pares de nucleótidos y se encuentra localizado en el cromosoma 1q21. Existen más de 280 mutaciones del gen causantes de la enfermedad. Existen algunas relaciones entre el fenotipo y genotipo, así pues la N370S se asocia a la enfermedad tipo 1, la L444P, la 409 se asocia a la enfermedad tipo 3.

Existen tres formas clínicas:

Tipo 1. Es la más frecuente, sigue un curso crónico y no involucra al SNC. Existe un predominio de los síntomas hematológicos, cursando con visceromegalias, anemia, ocasionalmente datos de hipertensión portal, sangrados, trombocitopenias o bien por deficiencia de factores de coagulación VIII, IX, XI y de VW. También cursan con dolor óseo y fracturas patológicas debido a infiltración medular con participación de problemas tales como infartos, mieloesclerosis y osteonecrosis.<sup>10</sup>

Tipo 2. Aguda, de presentación neuropática antes de los 2 años de edad. Manifestada por dificultad para ganar peso, visceromegalias, hipertonicidad muscular, signos de disfunción cerebral que incluyen: estrabismo, retroflexión de la cabeza y cuello, disfagia, laringoespasma, disnea, vómitos y espasticidad generalizada, siendo la muerte inevitable antes de los 2 años de vida.<sup>3</sup>

Tipo 3. Juvenil subaguda, con involucro al SNC. Síntomas comunes de visceromegalias, dolor óseo, anemia, trombocitopenia, fracturas patológicas además de involucro al SNC manifestado por disminución de habilidades mentales, convulsiones, apraxia oculomotora, pobre coordinación e incremento en el tono muscular, la disfunción neurológica es lentamente progresiva con un pronóstico variable, los pacientes que sobreviven a la adolescencia pueden vivir muchos años. De realizarse una esplenectomía los síntomas neurológicos incrementan debido al acúmulo de glucocerebrosido en sangre y SNC.<sup>10</sup>

Algunos datos comunes a los tres tipos son: deformidad ósea, ambos fémures porción distal y proximal como matraz Erlen Meyer en por lo menos el 50% de los casos, además de malformaciones esqueléticas en columna y tórax, necrosis aséptica de cadera. Algunos pueden cursar con infiltración pulmonar difusa, enfermedad renal y un inusual involucro a SNC exclusivo de la forma clínica tipo 3.<sup>8</sup>

El espectro clínico es muy variable desde individuos con poca afectación hasta los que se encuentran muy afectados. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de células de Gaucher en médula ósea, biopsia de hígado o bazo que morfológicamente se demuestran como células gigantes mononucleares con núcleo excéntrico y abundante citoplasma, las cuales no son patognomónicas. La certeza diagnóstica se establece con la determinación de la deficiencia o ausencia de la enzima glucocerebrosidasa, medida en fibroblastos de piel o leucocitos de sangre periférica, el cual debe estar menor al 10% del valor considerado normal.

Al diagnóstico se recomiendan los siguientes estudios: biometría hemática completa, fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), alaninotransferasas, química sanguínea completa incluyendo proteínas totales y electrolitos séricos así como medición del bazo e hígado con ultrasonido o resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC) con medición volumétrica, además de resonancia magnética femoral y de columna lumbar. No existen estudios clínicos controlados en nuestro país que hablen sobre la mejoría clínica posterior al reemplazo enzimático, de ahí la importancia de establecer la respuesta clínica y hematológica en nuestra población de estudio.

Se propuso desde 1966 y se inicio hasta 1974 el tratamiento con una enzima derivada de placenta, sin embargo tenía el inconveniente de ser absorbida más por hepatocitos que por los macrófagos, en los años 80 la enzima se modificó agregándole carbohidratos dirigidos hacia los macrófagos obteniéndose mejor respuesta, sin embargo el gran salto fue la producción de enzima recombinante obtenida a través de ovarios de hámster chino y producida por medio de ingeniería genética a principios de los años 90.

La enzima recombinante difiere de la enzima de placenta solo en la sustitución de un aminoácido arginina por histidina en el residuo 495. Este análogo de la enzima beta-glucocerebrosidasa humana cataliza la hidrólisis

del glucolípido glucocerebrosido. Al que descompone en glucosa y ceramida, siguiendo la trayectoria normal de degradación para los lípidos de membrana, disminuyendo así la acumulación del glucocerebrosido.<sup>13</sup>

El resultado de la terapia es la reducción del volumen esplénico en algunos casos mayor al 50%, observándose una mejoría continua detectable hasta los 60 meses, en cuanto a la respuesta hepática se logra reducción mayor del 30% a los 24 meses aproximadamente. Hay mejoría clínica detectable hasta los 60 meses en ocasiones debido a fibrosis, lo que hace menos probable que se normalicen los bazo e hígados afectados y agrandados de forma más severa, ha demostrado también que aminora o resuelve la anemia, la hemoglobina promedio aumenta 2.4 gr/dl después de 24 meses, el número de plaquetas se duplicó en promedio después de 24 meses, el dolor óseo se resuelve en la mitad de los pacientes sintomáticos dentro de los 1-2 años después de iniciado el reemplazo y el control de las crisis óseas en el 94% de los pacientes a los 2 años, se ha informado el incremento en la remodelación y mineralización ósea, depuración de las células de Gaucher en médula ósea, reconstitución de adipocitos y disminución temprana de la infiltración de la médula ósea evaluada por resonancia magnética en los primeros 2 años, normalizándose tan pronto como hacia los 3.5 años.

La terapia de reemplazo enzimático en todos los tipos ayuda a disminuir el crecimiento visceral, sin embargo en los tipo 2 la progresión neurológica continua, aunque la terapia puede alargar el curso de la enfermedad no influye en el desenlace fatal de la misma, en la tipo 3 permite una observación más prolongada con síntomas neurológicos muy subjetivos, por lo que la mejoría no es dramática como en los pacientes tipo 1. La dosis inicia utilizada de la enzima (imiglucerase) debe ser de 60-120UI/kg/dosis por infusión cada 15 días, la respuesta hematológica va en relación directa a la dosis utilizada, sin embargo la reducción de las visceromegalias puede tardar hasta un año después de iniciado el tratamiento.<sup>13</sup>

En un resumen presentado en la Revisión Anual de la Sociedad Europea de Hematología en Junio 2007 se determinó la frecuencia con la cual se cumplen los objetivos terapéuticos para diferentes aspectos médicos clave de la enfermedad de Gaucher tipo 1 dentro de los 4 años de tratamiento y explorar posibles determinantes de la respuesta al tratamiento, se incluyeron a todos los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 (EG tipo 1) tratados con imiglucerase durante al menos 4 años y datos disponibles para seis parámetros: concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas, volumen de hígado y bazo, dolor óseo y crisis ósea, los pacientes fueron valorados por el número de metas terapéuticas logadas ( de 6 posibles). Los seis grupos de respuestas fueron comparados por región geográfica y genotipo para explorar las posibles determinantes de la respuesta al tratamiento, 337 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para el análisis, a nivel global 37.4% de los pacientes (126) habían alcanzado las seis metas terapéuticas al punto de observación en el cuarto año, 72.1% (243) alcanzo al menos 5 de 6 metas en el tercer año, 89.3% (301) alcanzo al menos 4 metas en el segundo año, 98.2% (331) alcanzo al menos 3 metas en el primer año. Todos los 337 pacientes alcanzaron al menos una meta terapéutica, la respuesta al tratamiento fue heterogénea entre los sistemas orgánicos, 98.8% alcanzo la meta de volumen del bazo, se encontró una variación significativa entre las regiones geográficas en el logro de las metas terapéuticas y en la distribución de los genotipos, sin embargo se encontró que el genotipo no era un determinante estadísticamente significativo en la respuesta al tratamiento, se concluyó que las metas terapéuticas para diferentes aspectos clínicos clave en la EG tipo 1 son logrados variablemente dentro de los plazos de tiempo esperados.<sup>14</sup>

La respuesta al tratamiento vario por región geográfica, pero la variabilidad no parece explicarse por diferencias en el genotipo, se adelantan estudios adicionales para explorar como puede estar influenciada la respuesta al tratamiento por la dosis de la enzima, la gravedad de la enfermedad antes del tratamiento, la

carga acumulada de la enfermedad, comorbilidades, tratamientos alternativos y patrones de practica variados. En el futuro este análisis comparativo puede ser utilizado como línea de referencia para valorar si un enfoque de manejo de la enfermedad crónica puede mejorar los desenlaces de pacientes con EG tipo 1.<sup>14</sup>

Las reacciones adversas se reportan aproximadamente en el 15% de los pacientes, los eventos incluyen nauseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, exantemas, fatiga, cefalea, fiebre, vértigo, escalofríos, lumbalgia y taquicardia, los eventos adversos relacionados con la vía de administración incluyen prurito, sensación de quemadura o abscesos estériles en el sitio de punción venosa, los síntomas que sugieren hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas, crisis vasomotoras, prurito, angioedema, urticaria, disnea, tos, cianosis, hipotensión y en aproximadamente el 15% de los pacientes se desarrollan anticuerpos IgG por lo que se sugiere realizar controles periódicos en el primer año de tratamiento de reemplazo enzimático.<sup>13.</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la respuesta clínica y hematológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3 del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza que reciben tratamiento de reemplazo enzimático con imiglucerasa?

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la respuesta clínica y hematológica secundaria a la terapia de reemplazo enzimático en pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Conocer la respuesta clínica y hematológica en los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3 atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza al diagnóstico, al año y 2 años de tratamiento.

Valorar la reducción en el tamaño esplénico y hepático al inicio, al año y 2 años de iniciado el tratamiento.

Valorar los niveles de hemoglobina y recuento de plaquetas al inicio, año y 2 años de iniciado el tratamiento.

## MATERIAL Y METODOS

### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Transversal  
Observacional  
Descriptivo  
Retrospectivo

### 2. LUGAR

El estudio se realizó en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza, UMAE con área de influencia en la población norte del Distrito Federal y los estados de México e Hidalgo.

### 3. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Pacientes pediátricos con EG tipo 1 Y 3 diagnosticados y tratados en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE, Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico nacional la Raza de enero 2003 a enero 2008.

### 4. METODOLOGIA.

Para la realización del presente estudio se tomaran los datos clínicos y hematológicos de los expedientes clínicos de los pacientes que tengan el diagnóstico de enfermedad de Gaucher tipo 1 y 3 que son atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza. Se dividirán en 2 grupos de acuerdo al tipo de la enfermedad ( 1 y 3) y en 2 grupos de acuerdo al tiempo de haber recibido el tratamiento. Se tomaran en cuenta las siguientes variables:

Reemplazo enzimático  
Volumen hepático  
Volumen esplénico  
Hemoglobina  
Plaquetas

Una vez recopilada la información se procede al vaciado de los datos a las hojas de recolección para posteriormente continuar con el análisis de los resultados.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a. Tener diagnóstico de certeza de la enfermedad con ensayo enzimático en papal filtro de pacientes con enfermedad tipo 1 y 3.
- b. Se incluirán pacientes de ambos géneros.
- c. Edad entre 0 y 16 años.
- d. Estar en control regular de la enfermedad por parte del servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Gaudencio González Garza del CMN La Raza.
- e. Recibir tratamiento de terapia de reemplazo enzimático con imiglucerase ajustada para peso y tipo de enfermedad de por lo menos 2 años.
- f. Contar con estudios iniciales y de control de biometría hemática completa y tomografía abdominal.

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- a. Contar con estudios incompletos
- b. Pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo II
- c. Pacientes pediátricos con enfermedad de Gaucher tipo I y III que fallezcan antes de haber iniciado tratamiento enzimático sustitutivo.
- d. Pacientes con sospecha diagnóstica de la enfermedad de Gaucher tipo I y II sin confirmación diagnóstica a través de determinación de la deficiencia enzimática

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

No aplica

## RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 5 pacientes con EG distribuidos de la siguiente forma: 4 pacientes con enfermedad tipo 3 y un paciente con tipo 1, 3 fueron del género masculino y 2 del género femenino (GRAFICO 1). Se encontró lo siguiente:

Al comparar la cifra de hemoglobina al momento de realizado el diagnóstico versus la cifra de hemoglobina al año de iniciado el reemplazo enzimático con imiglucerasa se encontró una mejoría del 30%, del mismo modo al comparar la hemoglobina al año con la cifra de hemoglobina a los 2 años de iniciada la terapia no hubo diferencia, por lo que a los 2 años se encontró la misma diferencia del 30% (GRAFICO 2)

Es de llamar la atención que las plaquetas al año de iniciado el reemplazo enzimático mostraron un incremento del 55% y el conteo plaquetario entre el año y 2 años de iniciado el tratamiento fue del 36%, al comparar las plaquetas al momento del diagnóstico y a los 2 años de tratamiento se encontró una mejoría del 71%, estadísticamente significativa ( $p = 0.04$ , "z" para proporciones). (GRAFICO 3)

En los hallazgos tomográficos del hígado se observó una reducción del 14% en el volumen hepático al año de tratamiento en comparación con el basal, asimismo hubo una reducción del 7% entre el primero y segundo año de tratamiento. Al comparar el volumen basal hepático con el volumen a los 2 años, la reducción total fue del 20%. (GRAFICO 4)

El volumen del bazo al año de tratamiento se redujo al 9%, entre el primero y segundo año de tratamiento la reducción encontrada fue del 30%, de tal forma que a la medición de los 2 años la reducción total fue del 36%. (GRAFICO 5).

La hemoglobina inicial con la comparada al año mostro un incremento del 10%, la hemoglobina al año versus a los 2 años mostró mejoría del 26% y la hemoglobina al momento de iniciado el tratamiento comparada a los 2 años mostro un incremento total del 36%. (GRAFICO 6)

El conteo plaquetario al momento del diagnóstico evidenció un incremento del 26% al año de iniciado el reemplazo enzimático, al compararlo al año y 2 años se encontró un incremento del 60%, finalmente al compararlo a los 2 años de iniciado el tratamiento con el conteo basal se encuentra una mejoría del 60%. (GRAFICO 7).

Al iniciar el seguimiento tomográfico del volumen hepático se encontró reducción del 33% al año de iniciado el reemplazo enzimático, entre el primer y segundo año de iniciada la terapia redujo un 20% y al comparar el volumen al diagnóstico y a los 2 años posterior al tratamiento se encontró una reducción del 47% (GARFICO 8).

En cuanto al volumen esplénico, redujo 32% al año de iniciado el tratamiento comparado con la basal, entre el año y 2 años disminuyo 30% y el volumen a los 2 años comparado con el volumen al momento del diagnóstico se encontró una reducción del 36%. (GRAFICO 9).

## DISCUSIÓN

En el estudio se demostró una recuperación del 30% de la cifra de hemoglobina al año de iniciada la terapia de reemplazo enzimático con respecto a la reportada al momento del diagnóstico. Este resultado está acorde a los reportado en la literatura internacional.<sup>9,11,14</sup>

Es de destacar el incremento en el número de plaquetas de hasta 71% con respecto al número reportado en el momento de iniciada la terapia de reemplazo enzimático, situación que supera lo referido en las metas terapéuticas para la enfermedad de Gaucher y en la literatura internacional, mostrando significancia estadística con una  $p = 0.04$ .

La reducción del volumen hepático valorado por tomografía de abdomen se dio de la siguiente forma: 14% en el primer año y del 7% a los 2 años de iniciado el reemplazo enzimático, situación que concuerda con la literatura reportada<sup>9,11,14</sup> y que cumple con las metas terapéuticas del Consenso Internacional de Gaucher del 2008.

El volumen esplénico disminuyó al año 9% a los 2 años 30%, encontrando en este caso una diferencia con la literatura internacional en lo cual se espera una reducción del 30 al 50% dentro del primer años de tratamiento y del 50% al 60% entre los años 2 y 5 de iniciado el reemplazo enzimático, situación que puede atribuirse al grado de fibrosis del órgano al momento de iniciado el tratamiento.<sup>7,9,11,14</sup>

En cuanto a la cifra de hemoglobina del único paciente con enfermedad tipo 1 se muestra un incremento total del 34%, mostrando al año aumento del 10% con respecto al inicio y a los 2 años del 26%, mostrando concordancia con lo reportado en publicaciones internacionales.<sup>7,9,11,14</sup>

De acuerdo a las investigaciones, publicaciones y consensos internacionales las metas terapéuticas son: incrementar las cifras de hemoglobina dentro de los 12 a 24 meses mínimo 11 gr/dl para el sexo femenino y 12 gr/dl para el masculino, en cuanto al número de plaquetas se debe alcanzar para todos los pacientes un incremento 1.5 veces el conteo inicial en el primer año de tratamiento en pacientes con bazo intacto.

El volumen hepático se espera una reducción del 20 a 30% en el primer y segundo año y de un 30-40% entre los años 3 y 5, alcanzar un volumen de hígado 1 a 1.5 veces lo normal, la esplenomegalia se espera una reducción del 30-50% dentro del primer año de tratamiento y de un 50-60% entre los años 3 y 5 de tratamiento y alcanzar un volumen del bazo de 2 a 8 veces lo normal, siendo estos últimos parámetros dependientes del grado de fibrosis del órgano al momento de iniciado el reemplazo enzimático.

## CONCLUSIONES

De las variables que se analizaron en el presente estudio solo se demostró significancia estadística en el incremento en el número de plaquetas en el grupo de pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 3, el resto de variables analizadas no mostraron significancia estadística debido a lo reducido de la muestra, pero alcanzaron metas terapéuticas establecidas de acuerdo a el consenso internacional de Gaucher 2008 y en publicaciones internacionales, siendo en su defecto no logradas debido al grado de fibrosis de hígado y bazo al momento del diagnóstico y del inicio del reemplazo enzimático con imiglucerase.

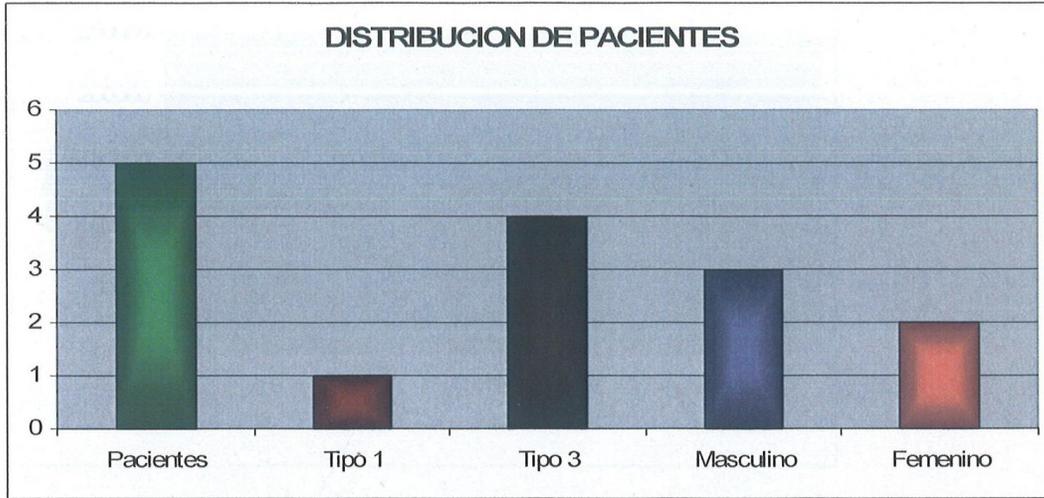
Se debe considerar que el número de muestra es reducido debido a lo poco frecuente de la enfermedad por lo que si se amplía el universo a estudiar, los valores estadísticos se modificarían a favor de encontrar mayor relevancia estadística en otras variables diagnósticas, lo cual se podría lograr con la realización de un estudio multicéntrico. Nosotros consideramos los resultados obtenidos se asemejan a lo reportado por la literatura internacional.

## BIBLIOGRAFÍA

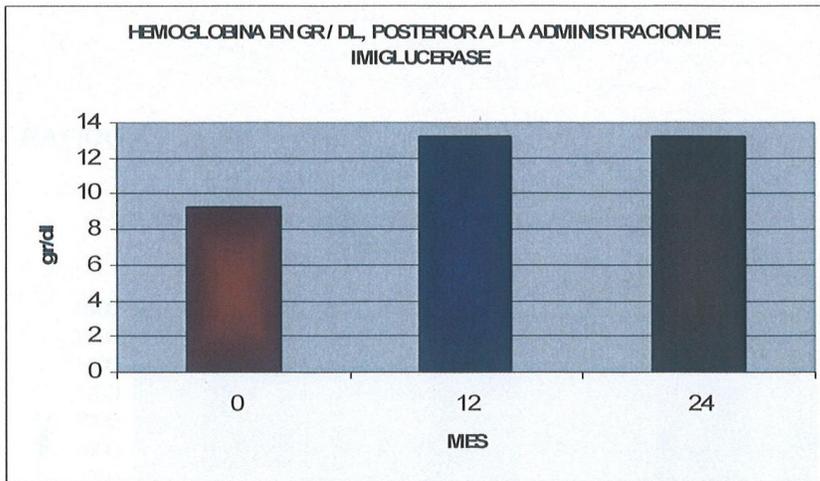
1. Barton Nw Brady RO Dambrosia JM. Replacement therapy inherited enzyme deficiency macrophage targete glucocerebrosidase for Gaucher Disease. N Eng J of Med 1991; 324: 1464-70.
2. Beutler E. Modern Diagnosis and treatmet of Gaucher disease. AM J DiD Chil. 1993; 147: 1175-83.
3. Butler E. Enzyme replacemet therapy for Gaucher Disease. Balleries Clin Haematol 1997; 10: 751-63
4. International Collaborative Gaucher Group Registry. 1999. Canadian Annual Report Gaucher Registry 1999.
5. Neil J. Weinreb, Joel Charrow. Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type I Gaucher Disease after 2 to 5 years of treatment: A reporte from de Gaucher Registry. The American Journal of Medicine. Vol 113, August 1 2002 112-118.
6. Anthony H. Futherman, Joel L. Sussman. New directions in the treatmet of the Gaucher disease. TRENDES in pharmacological scienses. Vol 25, No 3, March 2004.
7. Beutler E. Commentary: dosage: Response in the treatment of Gaucher disease by enzyme replacement therapy. Blodd Cells Mol. Dise. 2000; 26: 303-6
8. Joel Charrow md, Hans C. Andersson MD. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: Consensus Recommendations. Journal of Pediatrics, 2004; 144: I: 112-120
9. Neal J Winreb, Photis Beris. Advances in Gaucher Disease: Therapeutic Goals an evaluation and monitoring guidelines. Seminars in Hematology. Vol 41. No 4 Suppl 5. October 2004 1-14.
10. Yaacov Kacher. Anthony H Futhermann. Genetic disease of sphingolipid metabolism:Ñ Pathological mechanism and therapeutic options. Federation of Europena Biochemical Societies. 508; 2006 5510-5517.
11. Derralynn Hughes, Domenica Capellini. Recommendations for the management of haematological and onco-haematological aspects of the Gaucher Disease. Brithis Journal of Haematology. July 2007, 136,676-686.
12. Grabowski GA. Kacena K, Hollak CEM. Analysis of enzyme replacement therapy dose-response relationships in patients with type 1 Gaucher Disease. Resúmen presentado en la Reunión Anual de la Asociación Europea de Hematología Junio 2007. Viena, Austria y en la Reunión Anual de la Sociedad Americana para el estudio de Enfermedades del hígado, Noviembre 2007, Boston Massachussets.
13. Adar T Ben, Ami R, Epstein D. Increased red blood cell aggregation in patients with Gaucher disease is non inflamatory. Clin Hemorheol Microcirc. 2008; 40 (2): 113-8.
14. Andersson H, Kaplan P, Kacena K, Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher Disease type 1. Pediatrics. 2008 Dec; 122 (6): 1182-90.

**ANEXOS**

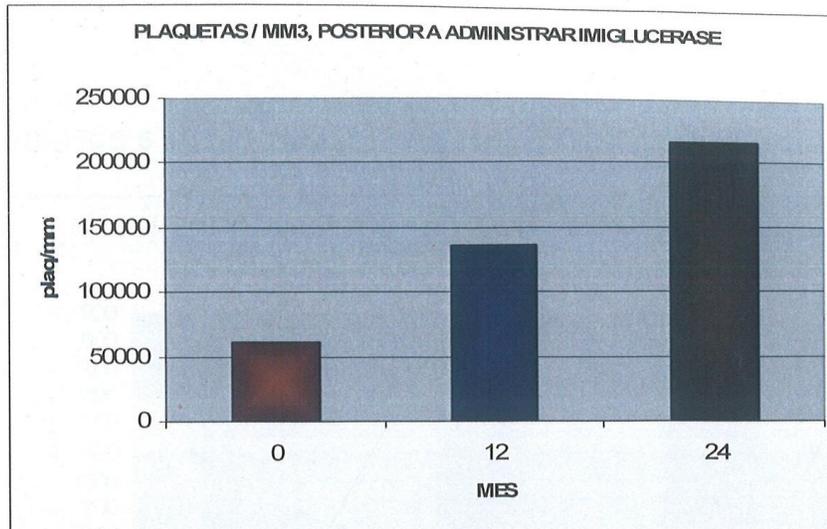
**GRAFICO 1**



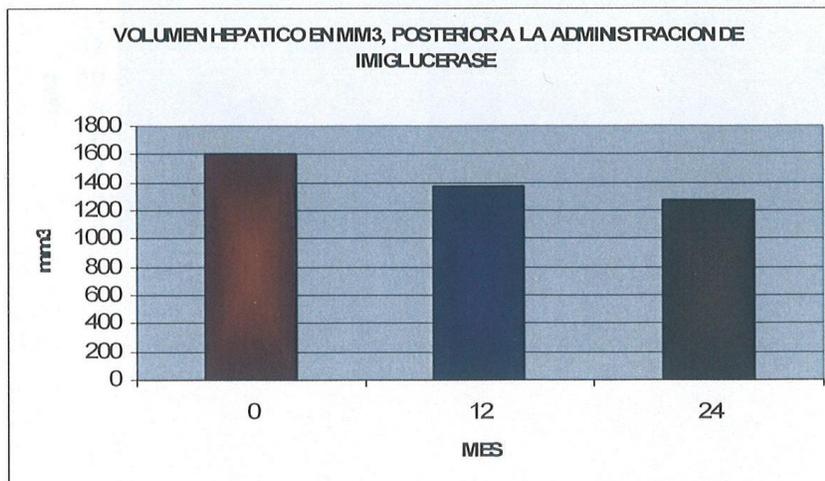
**GRAFICO 2**



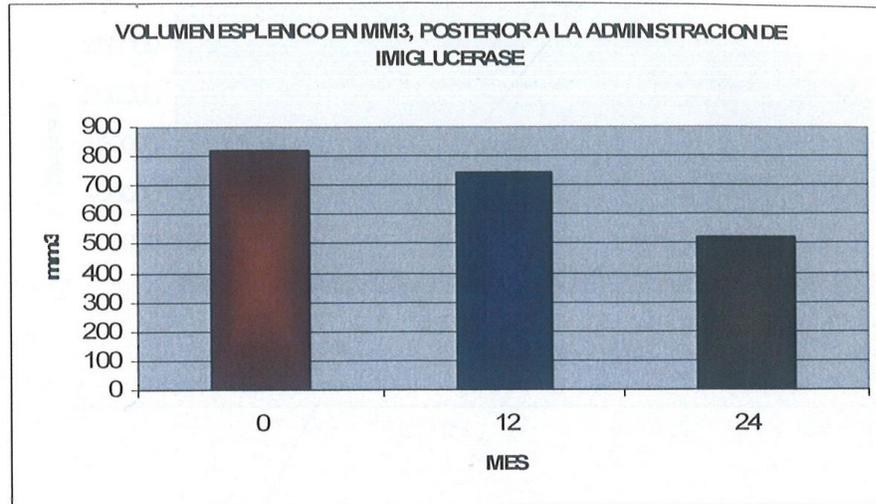
**GRAFICO 3**



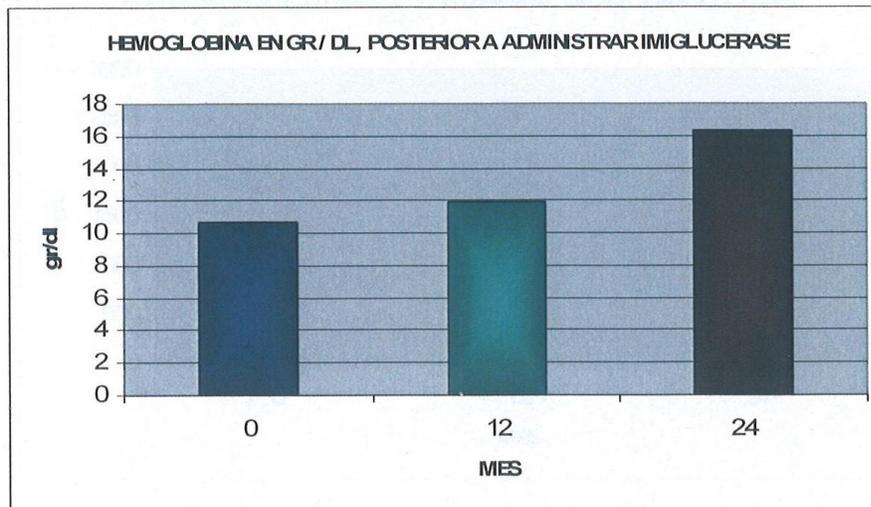
**GRAFICO 4**



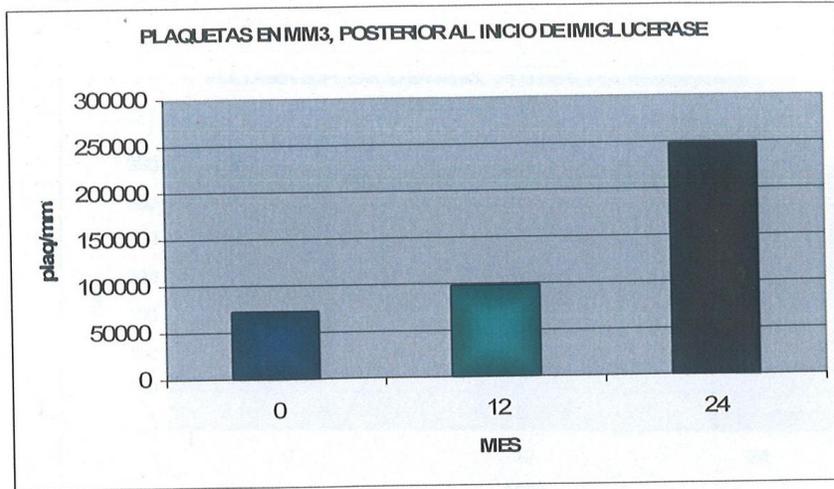
**GRAFICO 5**



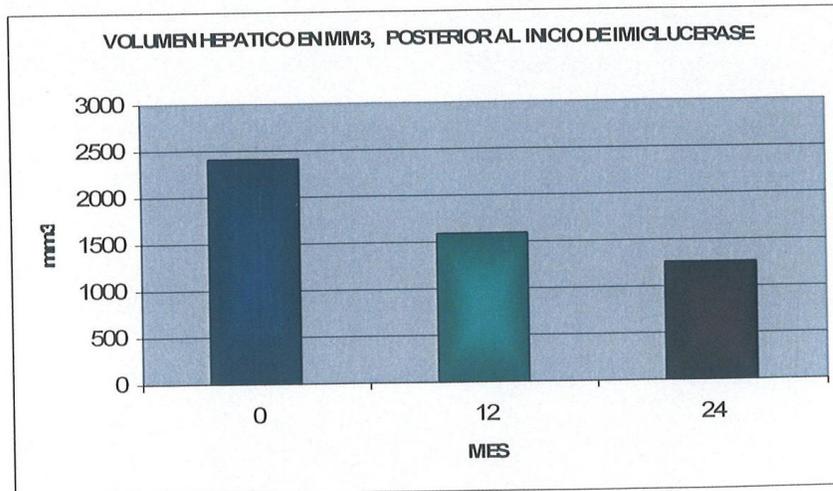
**GRAFICO 6**



**GRAFICO 7**



**GRAFICO 8**



**GRAFICO 9**

