

# ENFERMEDAD DE GAUCHER

AUDITORIA DEL  
FINANCIADOR:

Enfermedad de alto costo y  
Sistema Único de Reintegros  
recupero SUR

DRA. GABRIELA A. ROTTA  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA  
CURSO DE AUDITORIA MEDICA HOY.  
DR. AGUSTÍN ORLANDO 2020/2021



# ÍNDICE

1. Introducción
2. Historia de la enfermedad
3. Estudios moleculares y fenotipos clínicos
4. Objetivos del tratamiento
5. Consenso y Enfermedad de Gaucher en Argentina
6. Conclusiones del estudio argentino
7. Tratamiento de Reemplazo Enzimático
8. Ley 26689
9. Problemática del financiador: Enfermedad de alto costo
10. Estudios Diagnósticos y Seguimiento de pacientes con Enfermedad de Gaucher
11. Sistema único de reintegro S.U.R.
12. Incluir salud
13. Pami
14. Referencias bibliográficas

# ENFERMEDAD DE GAUCHER

## AUDITORIA DEL FINANCIADOR:

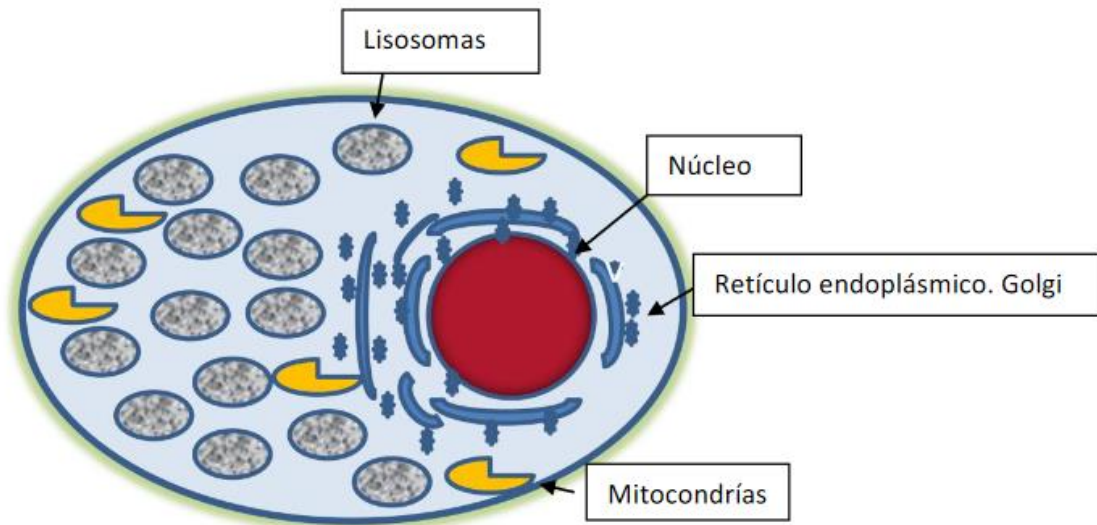
### Enfermedad de alto costo y Sistema Único de Reintegros recupero SUR

#### 1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Gaucher (EG), fue descrita por primera vez en 1882 por Phillippe Gaucher, como una neoplasia de células claras que infiltraban el bazo. En 1965 se demostró el defecto metabólico subyacente, el déficit de la glucocerebrosidasa. Debieron pasar muchos años, hasta que en 1980 se descubrió el defecto genético característico de la enfermedad.

La enfermedad de Gaucher integra el denominado grupo de “Enfermedades Raras”, la OMS establece que existen unas 8000 enfermedades raras que afectan el 10% de la población mundial. De las enfermedades raras conocidas el 80% de ellas es genética y la Enfermedad de Gaucher (EG) es una de ellas, autosómica recesiva, está causada por mutaciones en el gen que codifica para la glucocerebrosidasa lisosomal -  $\beta$ -glucosidasa. Es además el trastorno metabólico de depósito lisosomal más frecuente, lo que produce un padecimiento crónico, progresivo y multisistémico. El desorden genético produce el acúmulo de la glucosilceramida en los lisosomas del Sistema Monocítico Macrofágico (SMM) de la médula ósea, bazo, hígado, huesos, pulmones y cerebro (Figura 1).

Figura 1. Célula de acúmulo. Lisosomas cargados de material no degradado.



Se describieron 3 diferentes fenotipos clínicos en base a la ausencia o presencia de síntomas neurológicos: Tipo 1 no neuropática y 2 y 3 neuropática, siendo en nuestro país más frecuente en un 95% el Tipo 1 con una prevalencia mayor del sexo femenino.

La Terapia de Reemplazo Enzimática (TRE) es la opción terapéutica, en nuestro país: Imiglucerasa y Velaglucerasa alfa.

Para los financiadores como para la salud pública estas terapias son consideradas como de alto costo.

La clasificación de las enfermedades raras según los criterios económicos se basa en el déficit de producción de medicamentos para la misma “Medicamentos Huérfanos”, la industria farmacéutica no suele invertir en proyectos de investigación, por la imposibilidad de rentabilizar dicha inversión, sumando que tales tratamientos son de alto costo. Dicho de otra forma, si se demuestra que la producción y comercialización del medicamento necesario para el tratamiento no se autofinancia, el mismo puede considerarse huérfano. Todo lo expuesto explica por qué el estudio, conocimiento y tratamiento de la EG, es importante ya que el retraso del diagnóstico por desconocimiento médico como el retraso terapéutico para utilizar terapias de reemplazo enzimático por ser medicación de alto costo o la administración discontinua conlleva a un aumento progresivo del gasto en salud.

## **2. HISTORIA DE LA ENFERMEDAD DE GAUCHER**

El médico francés Philipe Charles Ernest Gaucher la describió por primera vez en 1882 en una mujer de 32 años cuyo hígado y bazo habían aumentado de tamaño desde su infancia sin explicación. La misma presentó sangrado grave, anemia y complicaciones infecciosas. Se pensó que las células grandes e inusuales observadas en el bazo en la autopsia eran células epiteliales malignas. Fue Brill quien le puso el nombre de “Enfermedad de Gaucher”, cuando halló estas características en una autopsia.

En 1924, el médico alemán H. Lieb aisló una sustancia grasosa del bazo de las personas con la enfermedad de Gaucher; 10 años después, el médico francés A. Aghion identificó este compuesto como glucocerebrósido que es un componente de las membranas celulares de los leucocitos y eritrocitos. En 1965 el médico norteamericano Roscoe O. Brady y sus colaboradores demostraron que la acumulación de glucocerobrosido resulta de la deficiencia de la enzima glucocerobrosidasa. La investigación de Brady proporcionó las bases para el desarrollo de la terapia de reemplazo enzimático utilizando glucocerebrosidasa para reemplazar la enzima faltante en los pacientes con la enfermedad de Gaucher.

En 1974, se demostró que la infusión intravenosa de glucocerebrosidasa placentaria purificada reducía los niveles hepáticos y sanguíneos de glucocerebrósido, pero los resultados no fueron consistentes.

Posteriormente, y luego de la modificación química de la enzima para dirigirla hacia los macrófagos, se observaron respuestas clínicas objetivas en un estudio piloto realizado por Barton y col. Y recién en 1980, se descubrió la base bioquímica del defecto genético característico.

En 1991 el pronóstico de la Enfermedad de Gaucher cambió radicalmente desde la aparición de la terapia de reemplazo enzimática (TRE) con Imiglucerasa. La enfermedad era considerada una rareza clínica, cuyo tratamiento era exclusivamente sintomático.

### **3. ESTUDIOS MOLECULARES Y FENOTIPOS CLÍNICOS**

Las enfermedades lisosomales presentan una mutación genética que hace que una o más enzimas lisosomales sean deficientes (o ausentes); como consecuencia hay un paso metabólico (catabolizado por la enzima involucrada) disminuido (o interrumpido) dando como resultado un depósito de sustrato no metabolizado a nivel de los lisosomas de distintas líneas celulares.

En el caso de la Enfermedad de Gaucher se hereda en forma autosómica recesiva y la enzima deficiente es la glucocerebrosidasa o  $\beta$ -glucosidasa ácida y el sustrato acumulado a nivel de los lisosomas de las células del sistema monocito-macrófago es el glucocerebro-sido o glucosil-ceramida de la médula ósea, bazo, hígado, pulmón y cerebro causando daño celular y disfunción.

La enfermedad está causada por mutaciones en el gen que codifica para la glucocerebrosidasa lisosomal ( $\beta$ -glucosidasa) localizada en el cromosoma 1 (1q2.1). Existen diferentes tipos de mutaciones, hay más de 200 descriptas, que van a determinar la gravedad y el fenotipo del cuadro clínico.

Se describieron 3 diferentes fenotipos en base a la ausencia o presencia de síntomas neurológicos es así que se conforman, el Tipo 1 la forma no neuropática, la cual es la común (90% de los casos) cuya frecuencia en el mundo es 1:40 hasta 1:100.000 de la población en general con una alta prevalencia en Europa Central y del Este con mayor ascendencia en la comunidad judía de Askenazi y en provincia sueca de Norrbotten. El diagnóstico generalmente se hace en la adultez, el paciente debuta con trombocitopenia o hepatoesplenomegalia o ensanchamiento anormal de la parte distal del fémur y osteopenia con fracturas patológicas por destrucción ósea y osteonecrosis por oclusión vascular.

En los Tipos 2 y 3 es característico los síntomas neurológicos.

El Tipo 2 variante neurológica aguda, (el 2-4% de los casos) se presenta como una enfermedad fulminante con trastornos neurológicos severos que causan la muerte en los primeros 18 meses de vida. Los niños presentan retardo en el crecimiento, hepatoesplenomegalia y afectación grave y progresiva del sistema nervioso central, especialmente del tallo cerebral como hipertonia progresiva, estrabismo y retroflexión de la cabeza, en este caso el daño no es por la acumulación de glucocerebrósidos, si no por la muerte neuronal.

El Tipo 3 o forma juvenil (el 4 al 8% de los casos) se caracteriza por un

comienzo más tardío y un curso más prolongado (Tabla 1). Además de los tipos clásicos en la actualidad se reconocen variantes clínicas infrecuentes: la forma clínica perinatal letal y la variante cardiovascular.

- EG tipo 1 (no neuropático): 90% de los pacientes. El 70% se diagnostica en la edad pediátrica (< 18 años). La triada clásica es citopenias, organomegalias y compromiso óseo. Más del 80% de los pacientes logran las MT con la TRE. La mutación más frecuente es la presencia de un alelo N370S
- EG tipo 2 (neuropática aguda): aproximadamente el 2-4% de los pacientes. Presenta compromiso neurológico severo durante el primer año de vida con menor sintomatología sistémica y ósea. Tiene alta mortalidad dentro de los 2 primeros años de vida. El compromiso de SNC no responde a la TRE debido a que estas macromoléculas no pasan la barrera hematoencefálica. La mutación más frecuentemente encontrada es L444P en homocigosis.
- EG tipo 3 (neuropática subaguda): El 4 al 8% de los pacientes. A la triada clásica de la EG tipo 1 (citopenias, organomegalias y compromiso óseo) se agregan manifestaciones neuro-lógicas en la niñez temprana o adolescencia; siendo uno de los primeros signos los movimientos sacádicos oculares patológicos. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son la L444P y la D409H, tanto en homocigosis como combinadas entre sí.

Tabla 1: Clasificación clínica de la EG

#### 4. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Como se dijo anteriormente, el pronóstico de la enfermedad de Gaucher cambió con la aparición de la terapia de reemplazo enzimática (TRE) de Imiglucerasa, desde la aprobación en 1991 por la FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos de los EEUU) se ha modificado el fenotipo de la Enfermedad de Gaucher.

El diagnóstico es demostrar la actividad deficiente de la enzima  $\beta$ -glucosidasa. La presencia de células de Gaucher en biopsia de hígado, ganglio y médula ósea orientan, pero no reemplazan el diagnóstico de la determinación enzimática.

Se puede además realizar diagnóstico de la actividad enzimática en biopsias obtenidas de las vellosidades coriales a las 12 semanas de gestación o por amniocentesis a partir de la semana 15 de embarazo.

Una vez realizado el diagnóstico es muy importante el estudio genético de la familia, ya que el riesgo de recurrencia entre hermanos es del 25%, como así también realizar estudios genéticos a los asintomáticos en riesgo.

Cabe destacar que unas gotas de sangre en papel de filtro, permite la identificación de pacientes y el envío de muestras a distancia para su tamizaje en la población. El cual frente a un resultado anormal se debe recurrir a la confirmación de leucocitos.

Se han descrito distintos biomarcadores para el seguimiento de la Enfermedad de Gaucher una vez diagnosticada, para evaluar la respuesta a posibles tratamientos. La actividad quitotriosidasa es el biomarcador más utilizado para la evaluación de la misma en pacientes homocigotos.

La terapia de reemplazo enzimática tiene como objetivo normalizar los niveles de hemoglobina para evitar la anemia de los pacientes; mejorar el recuento plaquetario para evitar hemorragias; reducir las visceromegalias; prevenir la necesidad de esplenectomía, fracturas, crisis óseas y favorecer un crecimiento óseo adecuado.

La Terapia de reemplazo enzimático (TRE) es el tratamiento estándar actual que ha mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Gaucher Tipo 1.

El tratamiento es de por vida, debe ser individualizado a cada paciente y dirigido por un equipo interdisciplinario con mejor costo-beneficio para la salud de los pacientes. Los que reciben tratamiento en tiempo y forma, llegan a la adultez con buena calidad de vida, excelente control de la enfermedad lo que hace que el paciente tenga una vida social y familiar adecuada y pueda además desarrollar un trabajo.



Los que por el contrario no reciben un tratamiento de reemplazo enzimático, llegan a la adultez con mala calidad de vida, daños irreversibles y con mayor frecuencia de complicaciones. En término de gastos en salud muchas veces el paciente no tratado o mal tratado, tiene mayor costo que el que se trata.

Para los financiadores y para la salud pública estas terapias están consideradas como tratamientos de alto costo. En muchos países no se cuenta con un acceso adecuado a la terapia de reemplazo enzimático ya sea por razones económicas o por desconocimiento de la problemática de la enfermedad.

## 5. CONSENSO Y ENFERMEDAD DE GAUCHER EN ARGENTINA

En 1991 se creó el registro Internacional de Enfermedad de Gaucher, que por su baja frecuencia es considerada dentro de las denominadas enfermedades “Huérfanas”. En 1992 se registraron los 2 primeros casos de la enfermedad en Latinoamérica y en el 2006 se creó el Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher.

El registro Internacional en el año 2013, comunicaba el ingreso de 5986 pacientes de 60 países, de los cuales el 2,22% era argentino ósea 133 pacientes. Este fue el primer registro del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento en base a los datos internacionales. A la reunión asistieron distintos especialistas: hematólogos, reumatólogos, osteólogos, especialistas en imágenes, biólogos y bioquímicos de centros nacionales con experiencia en Enfermedad de Gaucher.

Se conformaron comisiones de trabajo con temáticas asignadas para actualizar e incorporar nuevos conceptos. Se revisó bibliografía internacional de los últimos diez años. Además, se nombró un coordinador y dos revisores para ensamblar y redactar el informe final con recomendaciones para el manejo de pacientes con EG Tipo 1,2 y 3. Se establecieron metas terapéuticas para evaluar los cambios y ajustar el tratamiento.

El objetivo era confeccionar una guía de diagnóstico y tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes con Enfermedad de Gaucher

## **6. RESULTADOS DEL CONSENSO ARGENTINO**

Algunos de los datos observados en el estudio fueron: un predominio femenino y el tipo más frecuente fue el Tipo 1 en un total de 128 pacientes. Se identificó el genotipo en 57 pacientes siendo el más frecuente el N370S/. La edad media de diagnóstico de la Enfermedad de Gaucher fue de 14.1 años, mientras que en mundo son 19.9 años, lo que habla que en nuestro país se hace diagnóstico más temprano.

Los síntomas más característicos fueron la esplenomegalia y la hepatomegalia. Y la trombocitopenia junto a la anemia como citopenias más frecuentes. La infiltración de la médula ósea fue observada en el 50% de los pacientes.

El 85,7% de los pacientes reciben Terapia de Reemplazo Enzimático (TRE) con Imiglucerasa, si bien el porcentaje es alto, también las suspensiones transitorias o prolongadas son frecuentes lo que conlleva reaparición de los síntomas.

Las metas terapéuticas que más frecuentemente fueron alcanzadas son el control del dolor óseo en el 81,9% y crisis ósea en el 99% como la normalización de la hemoglobina en el 86,5%.

La utilización de la Terapia de Reemplazo Enzimática con Imiglucerasa a largo plazo en los pacientes argentinos demostró ser una herramienta eficaz para mejorar los parámetros clínicos y bioquímicos de la Enfermedad de Gaucher.

Además, se hizo hincapié en la importancia en el asesoramiento de las familias del riesgo de recurrencia (25%) en cada embarazo de padres portadores. Si bien es difícil el diagnóstico prenatal hay que tener en cuenta que la biopsia de vellosidades coriónica en la semana 12 de gestación o por amniocentesis a partir de la semana 16 es útil para el diagnóstico prematuro.

## 7. TRATAMIENTO DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

El primer tratamiento aprobado fue en 1991 por la FDA Alglucerasa, luego en 1994 la FDA aprobó la Imiglucerasa y en 1997 por el EMA (Agencia Americana de Medicamentos). A partir del 2010 otros tratamientos de reemplazo enzimático fueron aprobados como la Velaglucerasa  $\alpha$  (FDA Y EMA en 2010) y Taliglucerasa  $\alpha$  (FDA 2012). Con 25 años de terapias de reemplazo se cambió el pronóstico y la evolución de los pacientes con Enfermedad Lisosomales como la Enfermedad de Gaucher. El logro de las metas terapéuticas (TRE) es lo más importante, el uso de TRE reduce significativamente las citopenias hematológicas y las visceromegalias y es el tratamiento estándar y de por vida. (Tabla 2).

<ul style="list-style-type: none"><li>• Normalizar los niveles de hemoglobina</li><li>• Mejorar el recuento de plaquetas hasta alcanzar niveles hemostáticos</li><li>• Reducir las visceromegalias y síntomas asociados</li><li>• Reducir las visceromegalias y síntomas asociados</li><li>• Prevenir la esplenectomía</li><li>• Prevenir las crisis óseas y fracturas patológicas</li><li>• Prevenir un adecuado crecimiento pondoestatural y desarrollo puberal</li></ul>
---

Tabla 2: Objetivos de la TRE

Establecer las metas terapéuticas estimula el cumplimiento terapéutico y minimiza las interrupciones. Los ajustes de las dosis solo deben ser cuando las metas terapéuticas han sido alcanzadas, las que deberán mantenerse ante cualquier modificación del régimen terapéutico. La pérdida de alguna meta terapéutica alcanzada, indica más que una falla terapéutica, una adherencia irregular al tratamiento, una dosificación inadecuada de la TRE o la posibilidad de una patología asociada que pueda confundir el análisis de la evolución de la enfermedad.

El tratamiento individualizado de los pacientes con TRE dirigido por un equipo multidisciplinario es el método más eficiente y de mejor relación costo-beneficio para mejorar la salud de los pacientes con Enfermedad de Gaucher tipo 1.

El tratamiento se divide en 2 etapas: Inicial, la cual está relacionada con la

gravedad del compromiso en el momento del diagnóstico (riesgo bajo y alto-Tabla 3) y de Mantenimiento, dependiendo de la respuesta de la Terapia de Reemplazo Enzimática, del logro y sostén de las Metas Terapéuticas.

Tabla 3

<b>Riesgo aumentado</b> (uno o más de los siguientes aspectos)	<b>Riesgo bajo</b> (ausencia de signos o de evolución rápida de la EG)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad ósea asintomática-sintomática</li> <li>• Síntomas óseos: dolor óseo-crisis ósea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida mínimamente afectada</li> <li>• Función hepática, cardíaca, pulmonar y renal normal</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteopenia moderada a severa</li> <li>• Lesiones óseas reversibles (infiltración ósea Erlenmeyer)</li> <li>• Lesiones óseas irreversibles (infartos- necrosis óseas)</li> <li>• Fracturas patológicas-reemplazos articulares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin enfermedad ósea</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia sintomática o Hb &lt; 8 g/dl</li> <li>• Dependencia transfusional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb &gt; 10,5 g/dl</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de plaquetas &lt; 60 x 10<sup>9</sup>/l</li> <li>• Episodios de sangrados documentados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de plaquetas &gt; 60 x 10<sup>9</sup>/l</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida alterada por la EG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiopulmonar incluida la hipertensión pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad renal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier situación que complique o exacerbe a la EG o sus signos o síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No</li> </ul>

Hay que tener en cuenta que los niños son pacientes de alto riesgo, mientras que los adultos pueden tener una enfermedad menos agresiva o de riesgo aumentado o bajo. Los pacientes adultos con riesgo aumentado son los que comenzaron en la niñez. La presencia de lesiones óseas es un antecedente de alto riesgo. Es importante la evaluación inicial (Tabla 4) para la dosificación inicial, para la evaluación de las Metas Terapéuticas y para decidir la dosis de mantenimiento posterior. Se deben utilizar métodos fidedignos para las evaluaciones óseas y viscerales (Tabla 5 y 6) para las óseas la resonancia magnética y la resonancia nuclear volumétrica para las viscerales.

Tabla 4

<b>Historia clínica completa del paciente y de la familia (árbol genealógico). Examen físico detallado</b>		
Hemograma completo	Hepatograma	Ferremia
Calcio-Fósforo Estudios óseos -Fal	T. protrombina	Capacidad de fijación del hierro. Saturación de la transferrina
Marcador biológico: quitotriosidasa. En pacientes con déficit congénito dosar CCL18	KPTT	Ferritina
Análisis molecular	Tiempo de sangría	Vitamina B12
	Lipidograma	25 hidroxivitamina D- PTHi
	Proteinograma	Ac Fólico
	Inmunolectroforesis en suero	Orina de 24 hs (calciuria y creatinuria)
<b>Volúmenes Viscerales</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen esplénico (RM)</li> <li>• Volumen hepático (RM)</li> </ul>		

Tabla 5 y 6

<b>Estudios óseos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• RM de cuerpo entero en equipos de alto campo magnético (1.5TL) en secuencias específicas (SET1, Stir y FSET2). Si no está disponible la RM de cuerpo entero realizar:</li> <li>• RM de ambas caderas-fémures completos corte coronal y columna lumbar corte sagital en iguales secuencias</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rx de columna dorsal y lumbar proyección perfil</li> <li>• Rx ambos fémures completos proyección frente (incluir extremos distales y proximales)</li> <li>• Rx de sitios sintomáticos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEXA: columna lumbar L1-4 y cuello femoral (adultos)</li> <li>• DEXA: columna lumbar L1-4 y corporal total (&lt;18 años)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ósea (&lt; 18 años)</li> </ul>

<b>Pulmonar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrocardiograma</li> <li>• Rx tórax</li> <li>• Ecocardiograma doppler (presión sistólica de ventrículo derecho)</li> <li>• Funcional respiratorio</li> <li>• En caso de sospechar hipertensión pulmonar: cateterismo derecho. TC pulmonar de alta resolución</li> </ul>
<b>Calidad de vida</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salud funcional y bienestar informado por el paciente (Cuestionario de Salud SF-36) &gt; 14 años</li> <li>• Score de Lansky (Lansky Play Performance Scale [1 a 16 años])</li> </ul>

Otros parámetros:

Tabla 7 y 8

Evaluación de la Hepatomegalia
Medición de volumen por RM
<b>Definición de Hepatomegalia: volumen hepático &gt; 1.25 múltiplos de lo normal (MN)</b>
Volumen normal = 2.5% del peso en kg
Hepatomegalia leve: 1 – 1.25 MN
Hepatomegalia moderada: 1.25 – 2.5 MN
Hepatomegalia severa: >2.5 MN

Evaluación de la Esplenomegalia
Medición de volumen por RM
<b>Definición de Esplenomegalia: volumen esplénico &gt; 5 volumen normal</b>
Volumen normal 0.2% del peso en kg
Esplenomegalia leve <5 MN
Esplenomegalia moderada > 5 y < 15 MN
Esplenomegalia severa > 15 MN

<p><b>Evaluación neurológica</b></p>	<p>El examen neurológico debe ser realizado por un neurólogo, preferentemente pediátrico o de adultos (según corresponda) con experiencia en EG. Para realizar las evaluaciones motoras se deben incluir los siguientes test:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unified Parkinson's Disease Rating Scale</li> <li>• Sub-escalas de vida diaria y sub-escala motora (UPDRS partes II and III)</li> </ul>
<p><b>Evaluación oftalmológica</b></p>	<p>El defecto oculomotor más precoz afecta al sistema sacádico de la mirada horizontal y aparenta una apraxia motora ocular congénita. En estos pacientes se objetiva por un lado una falla en el inicio de los movimientos sacádicos horizontales traduciéndose en movimientos cefálicos que reemplazan a los movimientos oculares y por otro lado se puede manifestar como lentitud en estos movimientos.</p> <p>Es necesario un examen de movimientos oculares realizado por oftalmólogo con mediciones objetivas cada 12 meses a fin de valorar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apraxia ocular</li> <li>• Alteración de movimientos sacádicos</li> <li>• Alteraciones supranucleares de la mirada.</li> </ul>
<p><b>Exámenes complementarios</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Imágenes cerebrales:</b> resonancia magnética (RM) o tomografía computada (TC)</li> <li>• <b>Neurofisiología:</b> EEG, potenciales evocados auditivos cada 12 meses</li> <li>• <b>Audiometría:</b> medición de la audición periférica cada 12 meses (se recomienda emisión electro-acústica en niños pequeños y audiometría tonal en pacientes adultos)</li> <li>• <b>Registro electronistamográfico:</b> para identificación de alteraciones de motilidad ocular (sacádicos, parálisis supranuclear de la mirada).</li> <li>• <b>Evaluación neurocognitiva:</b> pruebas cognitivas y conductuales en niños mayores y adultos. Se deberán adaptar pruebas según grupo etario. En adultos incluir: Mini-Mental State Examination (MMSE) y el Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Evaluar el coeficiente intelectual</li> <li>• <b>Prueba de olfato:</b> Las alteraciones olfativas pueden manifestarse preferentemente en EG tipo1 y se vinculan a un riesgo aumentado de desarrollar parkinsonismo.</li> </ul>



## 8. LEY 26889

El 29 de junio de 2011, fue sancionada la ley 26889 por el honorable Congreso de la nación el cual promueve con dicha ley el cuidado integral de la salud de las personas con Enfermedades Poco Frecuentes (EPF) y mejorar la calidad de vida de ellas y sus familias. Aclara además que se entiende como enfermedades pocos frecuentes, a cuya enfermedad que tiene prevalencia en la población igual o inferior a 1 en 2000 personas. La autoridad de aplicación debe promover los siguientes objetivos:

- Acceso al cuidado de la salud por las personas de EPF, incluyendo la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación de las personas en el marco del derecho a la salud.
- Promover la creación de un organismo multidisciplinario que coordine con las autoridades la implementación de políticas, estrategias y acciones para el cuidado de la salud de las personas con EPF y sus familias
- Elaborar un listado de EPF de acuerdo a la prevalencia de las mismas en nuestro país, la cual debe ser ratificado o modificado una vez al año y un registro de personas con protección de los datos personales.
- Incluir a las EPF en el sistema de vigilancia epidemiológica.
- Promover el desarrollo de centros especializados para la atención de EPF y fortalecimiento de centros de asesoramiento, atención e investigación de origen genético que incluyan servicios de diagnóstico para los estudios complementarios pertinentes.
- Coordinar técnica y financieramente la implementación de programas de pesquisa neonatal y detección de enfermedades congénitas, establecidas en la ley 23413 y sus modificaciones.
- Promover acciones de detección de EPF, capacitación continua de profesionales de la salud como la investigación para mejorar la calidad de vida de las personas de EPF.
- Favorecer la inclusión de personas con EPF conjuntamente con el ministerio de educación.
- Propiciar la articulación de programas y acciones para la atención de personas con discapacidad cuando se necesite.
- Promover la producción de medicamento y productos para la detección precoz, diagnóstico, tratamiento y recuperación de las personas con EPF.

- Promover el conocimiento y difusión de la problemática de las EPF, para su inclusión social y de sus familias.  
Entre otros aspectos importantes de dicha ley.

También establece que las obras sociales enmarcadas en las leyes 23660 y 23661, la obra social del poder de la nación, la dirección de ayuda social para el personal del Congreso de la Nación, las entidades de la medicina prepaga y las entidades que brinden atención al personal de las universidades, así como también todos aquellos agentes que brinden servicios asistenciales a sus afiliados independientemente de la figura jurídica que posean, deben brindar cobertura asistencial a las personas con EPF, incluyendo como mínimo las prestaciones que determine la autoridad de aplicación.

La ley fue promulgada el 29 de julio del año 2011.

## **9. PROBLEMÁTICA DEL FINANCIADOR: ENFERMEDAD DE ALTO COSTO**

La crisis económica de los últimos años ha llevado a restringir partidas presupuestarias en salud, lo que se refleja en una disminución de la calidad de atención y descuido de la salud de la población. Destacando que la salud pública no es un gasto sino una inversión para un óptimo desarrollo social y económico del país. A nivel mundial la mayor preocupación es la sostenibilidad de los sistemas de salud frente a la dinámica de las nuevas tecnologías sanitarias. Y las enfermedades poco frecuentes que pueden requerir de medicamentos de alto costo (determinado por el salario vital y móvil según se interpreta de la normativa del Plan Médico Obligatorio) son un ejemplo. Frente a esta realidad no se puede evadir estrategias sobre tecnologías sanitarias y su evaluación con nuevos modelos de gestión que permitan el acceso a las prestaciones y tratamientos eficaces, de calidad y seguros, aún los innovadores, pero que garanticen la sostenibilidad del sistema socio-económico. El modelo sanitario actual necesita adaptarse a la nueva realidad social: el envejecimiento poblacional, la cronicidad de las enfermedades por el avance de los tratamientos actuales asociada como el aumento de la demanda social y el continuo avance en tecnologías sanitarias lleva a readecuar los recursos, cada vez más limitados. La consigna es optimizar los recursos presupuestarios, destinados a los servicios de salud sin realizar un análisis real de la necesidad de las prestaciones que requiere la población. En nuestro sistema de salud muchas veces no se hace el análisis adecuado solo se evalúa el menor costo para el estado. Más aún no solo no se brinda lo que la población necesita, sino que se gasta más en las secuelas por falta de una atención adecuada y preventiva, lo que aumenta la carga de la enfermedad cuya consecuencia es el aumento de los costos en salud directamente e indirectamente pérdida de la productividad de la persona afectada con lo que aumenta los costos totales.

Para las enfermedades poco frecuentes donde la dificultad para el acceso a un diagnóstico precoz, la falta de atención multidisciplinar, la escasez de información y de tratamientos integrales, conlleva a un alto grado de dependencia y de carga social, sanitaria y económica con dificultades en el desarrollo educativo y laboral. El paciente con Enfermedad de Gaucher requiere una asistencia

clínica especializada tanto en atención primaria, de alta complejidad, apoyo psicológico al paciente y a su entorno familiar y por sobre todo la inclusión social de los mismos. Estos parámetros cuando son afrontados por la salud pública o por la medicina prepaga pueden desestabilizar sus presupuestos, es por eso que se deben buscar nuevas estrategias para que se garantice el acceso al tratamiento en condiciones de equidad independientemente del hospital público o el agente de salud que encuentre el paciente. La problemática de la Enfermedad de Gaucher al igual que otras enfermedades poco frecuentes es que muchas veces se diagnostican tardíamente por desconocimiento médico y en consecuencia sufren retraso terapéutico ya sea por falta de acceso al medicamento de alto costo o por que se discontinúa el tratamiento, lo que conlleva a una mala calidad de vida y consiguiente aumento de carga de la enfermedad, o años de vida ajustados por discapacidad. El financiador además debe saber y conocer qué se solicitará para realizar el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad para poder así evaluar los costos de la misma.

## 10. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE GAUCHER

Dentro de la Auditoria del Financiadore se debe conocer que estudios son requeridos para el diagnóstico y seguimiento de los afiliados con Enfermedad de Gaucher para así poder evaluar costos a tener en cuenta:

- **LABORATORIO Y ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS**

LABORATORIO	NOMENCLADOR	FRECUENCIA
Déficit de $\beta$ -casa $\beta$ -glucosidasa Acida	663042=NBU 130	CADA 3-6 MESES
Hemograma	660475	
Calcio-Fosforo-FAL	660133-363-357	
Hepatograma	660481	
T. Protrombina	660880	
KPTT	660887	
Tiempo de Sangría	668977	
Lipidograma	669918	
Proteinograma por EF	660764	
Urea-Creatinina	660902-660192	
IRF en suero	666717	
Ferremia	660343	
Capacidad de fijación de Hierro y Transferrina	660875	
Ferritina	665230	
Vitamina B12	660938	
25Dihidroxivitamina D	669905	
Ac. Fólico	660352	
Orina de 24 horas con Calciuria y Creatininuria	660136 660193	

ESTUDIO DE SEGUIMIENTO GAUCHER	CÓDIGO NOMENCLADOR NACIONAL	FRECUENCIA
<b>IMÁGENES</b>		
Volumen esplénico y Hepático por RMN volumétrica	341054	CADA 12 MESES
RMN de cuerpo entero, en resonador de 1,5Tesla secuencias SET 1, Stir y FSET2  O RMN ambas caderas- fémures completos corte	341095	CADA 12 MESES

coronal y columna lumbar sagital en mismas secuencias	342014 342013	
RX dorsal y lumbar perfil		
RX ambos fémures completos frente RX sitios sintomáticos	342014	CADA 12 MESES
Densitometría Ósea: al inicio y cada 12-24 meses	341201	CADA 12- 24 MESES
Lumbar L 1-4 y cuello femoral si adultos, o lumbar L 1-4 y cuello completo si < 18 años	346201	CADA 12- 24 MESES

<b>ESTUDIO DE SEGUIMIENTO GAUCHER</b>	<b>CÓDIGO NOMENCLADOR NACIONAL</b>	<b>FRECUENCIA</b>
<b>EVALUACIÓN GENERAL</b>		
<b>BIOMARCADORES QUITOTRIOSIDASA</b>	<b>663585 (SANGUÍNEA) 663586 (SOPORTE PAPEL) =110 NBU</b>	<b>AL DIAGNÓSTICO Y CADA 3 A 6 MESES</b>
<b>LYSO G/1</b>	<b>POR PRESUPUESTO</b>	
<b>MOLECULAR PARA LA IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES</b>		<b>AL DIAGNOSTICO</b>
<b>HISTORIA CLÍNICA Y EXAMEN FÍSICO COMPLETO E HISTORIA FAMILIAR</b>	<b>420101</b>	<b>EN CADA VISITA AL CLÍNICO</b>

A considerar dentro de la evaluación de costos:

- Al diagnóstico: actividad de la enzima U\$D 907

- Costo de infusión (material descartable, bomba de infusión, honorarios médicos y de enfermería) con un costo de U\$D 6729
- Realización de estudios de alto costo para seguimiento y evaluación de los pacientes U\$D 1182
- Cerezyme (Imiglucerasa), disposición de A.N.M.A.T n° 7342-14 con un valor de \$176.000
- Vpriv (Veraglucerasa alfa), disposición de A.N.M.A.T n° 7024-11 con un costo de \$ 244.125

## 11. SISTEMA ÚNICO DE REINTEGRO S.U.R.

### **Sistema orgánico funcional: Multisistémico**

### **Afección de la salud: Enfermedad Hereditaria**

#### **Patología: Enfermedad de Gaucher Tipo I**

Fundamento diagnóstico: Disminución en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa.

#### **Droga: Imiglucerasa**

Fundamento terapéutico: Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (tipo 1) o neuropática crónica (tipo 3) que presenten además manifestaciones no neurológicas clínicamente importantes de la enfermedad. Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones: 1) Anemia tras exclusión de otras causas, tales como déficit de hierro; 2) Trombocitopenia; 3) Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; 4) Hepatomegalia o esplenomegalia.

Fundamento para reintegro: Documentación médica específica: \*Resumen de Historia Clínica con estudios complementarios que fundamenten el diagnóstico de certeza (basado en la disminución de la actividad enzimática específica en sangre) y las circunstancias clínicas (2 o más) detalladas en fundamentos terapéuticos. \*Fundamentación médica del uso de la medicación sobre la que se solicita el reintegro, con detalle de dosis utilizada/tiempo y respuesta, con firma y sello del médico tratante y del Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud. \*Consentimiento informado.

#### **Droga: Velaglucerasa alfa**

Fundamento terapéutico: Terapia de sustitución enzimática a largo plazo en pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico confirmado de enfermedad de Gaucher no neuropática (Tipo 1). Las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Gaucher incluyen una o más de las siguientes afecciones: 1) Anemia tras exclusión de otras causas, tales como



déficit de hierro; 2) Trombocitopenia; 3) Enfermedad ósea tras exclusión de otras causas, tales como déficit de Vitamina D; 4) Hepatomegalia o esplenomegalia.

Fundamento para reintegro: Documentación médica específica: \*Resumen de Historia Clínica con estudios complementarios que fundamenten el diagnóstico de certeza (basado en la disminución de la actividad enzimática específica en sangre) y las circunstancias clínicas (2 o más) detalladas en fundamentos terapéuticos. \*Fundamentación médica del uso de la medicación sobre la que se solicita el reintegro, con detalle de dosis utilizada/tiempo y respuesta, con la firma y sello del médico tratante y del Auditor Médico del Agente del Seguro de Salud. \*Consentimiento informado.

## 12. PROGRAMA INCLUIR SALUD

Diagnóstico de Enfermedad de Gaucher: Dosaje enzimático de  $\beta$ -glucosidasa ácida

Documentación a presentar:

- Historia clínica completa
- Medición de la actividad enzimática
- Laboratorio con recuento de plaquetas, calcio y potasio
- Coagulograma
- Proteinograma electroforética: en pacientes menores de 30 años
- Radiografía simple de frente de ambas caderas y de ambos fémures
- Radiografía simple de columna dorso-lumbar
- Radiografía simple de un sitio doloroso
- Edad ósea en pacientes pediátricos
- Ecografía abdominal

### 13. PAMI-INSSJP

#### GUÍA DE DOCUMENTACIÓN VÍA DE EXCEPCIÓN

➤ **Documentación para inicio de tratamiento**

Formulario n°1

Informes de todos los estudios realizados

Dosaje enzimático de  $\beta$ -glucosidasa ácida

➤ **Documentación para renovación**

Formulario n°2

Radiografía de tórax

Ecocardiograma

Tomografía computada o Resonancia magnética nuclear  
hepatoesplénica

Evaluación neurológica, todos anuales

#### 14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Actualización de Enfermedad de Gaucher, Juan Ignacio Pérez Calvo
- GARD, Genetic and Rare Diseases Information Center <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13400/enfermedad-de-gaucher>
- Medicamentos Huérfanos: Una Revisión Necesaria Para Un Problema Sanitario No Resuelto. Daniela Fontana, Sonia Uema y María Rosa Mazzieri \* Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria. (5000) Córdoba. Argentina.
- Actualización del consenso argentino de Enfermedad de Gaucher: grupo argentino para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Gaucher y su manejo clínico en el paciente pediátrico. Emilio González Jiménez, María José Aguilar Corderoa, Judit Álvarez Ferreb, Pedro Antonio García López. Rev. Clin. Med. Fam. 2010. Universidad de Granada.
- FADEPOF: Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes
- Diagnóstico y Tratamiento seguimiento de la Enfermedad de Gaucher. Guías Clínicas 2013.
- Guía para diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Gaucher. Re. Med. Herediana. Vol. 26 n° 2. Lima abr./jun. 2015.
- Fundación Mas Vida: Ley de Enfermedades Poco Frecuentes (EPOF) ley nacional 26689. <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes>
- Enfermedad de Gaucher en Latinoamérica: Un informe del Registro Internacional y del Grupo Latinoamericano para la Enfermedad de Gaucher / Gaucher disease in Latin America: A report from the Gaucher Disease International Registry and the Latin American Group for Gaucher Disease  
Drelichman, Guillermo; Linares, Adriana; Villalobos, Jacobo; Cabello, Juan Francisco; Kerstenetzky, Marcelo; Kohan, Regina M.; Martins, Ana María.
- Herramientas para el manejo de Enfermedades Poco Frecuentes en Auditoría Médica. Enfermedad de

Gaucher: guías de seguimiento y tratamiento, destinadas a Auditores Médicos. Dres. Drelichman Guillermo, Verónica Moreno. Jornadas de capacitación. Asociación de Auditoria y Calidad de Atención Medica (ASACAM)

- Salud y Decretos Reglamentarios: Enfermedades Raras. Dr. Floreal López Delgado
- Incluir Salud Advierten Noticia de: El Litoral ([www.ellitoral.com](http://www.ellitoral.com)) que 123 pacientes "críticos" no reciben cobertura del Incluir Salud. Cobertura de Incluir-salud, para quienes padecen Enfermedades poco frecuentes área metropolitana
- Primer Congreso de Enfermedades Poco Frecuentes Latinoamericano. Del 21 al 23 de junio de 2021