



---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Medicina

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Trabajo de Fin de Grado:

**ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK C:  
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y  
DIETA**

Curso 2018-2019

Autor: Claudia Serna Santa Olaya

Tutor: Lucía Citores González

# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>4</b>
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	<b>7</b>
<b>5. DESARROLLO</b> .....	<b>8</b>
5.1 LÍPIDOS.....	8
5.2 LISOSOMAS .....	10
5.3 ENFERMEDADES DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL .....	11
5.3.1. <i>LIPIDOSIS</i> .....	11
5.3.1.1. Enfermedad de Gaucher .....	12
5.3.1.2. Enfermedad de Niemann-Pick.....	12
5.3.1.3. Enfermedad de Fabry .....	13
5.3.1.4. Enfermedad de Wolman .....	13
5.4. ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C.....	13
5.4.1. <i>DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD</i> .....	13
5.4.2. <i>TRÁFICO DE COLESTEROL EN LA ENFERMEDAD DE NPC</i> .....	14
5.4.3. <i>MUTACIÓN DE GENES</i> .....	17
5.4.4. <i>MANIFESTACIONES CLÍNICAS</i> .....	18
5.4.5. <i>DIAGNÓSTICO</i> .....	20
5.4.6. <i>TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO</i> .....	23
5.4.6.1. Tratamiento con miglustat .....	23
5.4.6.2. Ciclodextrina.....	28
5.4.7. <i>LA ALIMENTACIÓN Y LA DIETA EN LA ENFERMEDAD DE NPC</i> .....	30
5.4.7.1. Dieta en pacientes con miglustat .....	31
5.4.7.2. Disfagia .....	36
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>39</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>40</b>



## Abreviaturas

<b>AG</b>	Ácidos grasos
<b>ERT</b>	Terapia de reemplazo enzimático
<b>SRT</b>	Terapia de reducción de sustrato
<b>LDL</b>	Lipoproteína de baja densidad
<b>LDLR</b>	Receptor de las lipoproteínas de baja densidad
<b>NPC</b>	Enfermedad de Niemann-Pick C
<b>ASM</b>	Esfingomielinasa ácida
<b>HP<math>\beta</math>CD</b>	2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina

# 1. RESUMEN

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es una enfermedad de almacenamiento lisosomal que se hereda de forma autosómica recesiva, y se caracteriza por un transporte anómalo de colesterol en el interior de los lisosomas, lo que ocasiona un acúmulo de este en los mismos, y que de forma secundaria se acumulen otros lípidos como esfingomiélin y glucoesfingolípidos en diferentes tejidos y órganos. El cerebro está especialmente afectado por esta acumulación patológica.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica acerca del tratamiento farmacológico para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y de la importancia de la alimentación y la dieta en el manejo de la enfermedad.

El tratamiento de la enfermedad NPC es principalmente paliativo y busca retrasar los síntomas neurodegenerativos y, con ello, la muerte. Se ha demostrado que el tratamiento de elección, miglustat, consigue ralentizar la progresión de la enfermedad, pero no logra eliminar los lípidos acumulados en los lisosomas. Sin embargo podría existir una nueva alternativa de tratamiento, la ciclodextrina, que en estudios in vitro y en ratones ha demostrado ser capaz de extraer el colesterol acumulado. Por otra parte, el medicamento miglustat produce efectos secundarios que se pueden minimizar con una dieta adecuada, y además, los pacientes con NPC presentan limitaciones para ingerir ciertas sustancias lo que agrava su condición, con lo que se pone de manifiesto la importancia de la alimentación en estos pacientes.

**Palabras clave:** Niemann-Pick C, almacenamiento lisosomal, transporte de colesterol, miglustat, ciclodextrina, dieta.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Niemann-Pick C es una enfermedad rara, por lo que la investigación sobre la misma es escasa. Por tanto se hace necesario recopilar la evidencia existente acerca del trastorno.

Se trata de una enfermedad para la que aún no existe cura y los tratamientos actuales van destinados a paliar los síntomas y a retrasar su progreso. Se han analizado las terapias aprobadas, así como las terapias potenciales.

La decisión de escoger esta línea de investigación se debe a que la nutrición tiene un papel muy importante como apoyo al tratamiento principal y como tratamiento propiamente dicho para algunas de las complicaciones, lo que refleja la importancia de la presencia del dietista-nutricionista a lo largo de todo el proceso patológico.

## 3. OBJETIVOS

### **Objetivo general:**

El objetivo es realizar una revisión bibliográfica acerca del tratamiento para la enfermedad de Niemann-Pick tipo C, tanto farmacológico como dietético.

### **Objetivos específicos**

- Destacar aquellas manifestaciones clínicas que aparecen a lo largo del desarrollo de la enfermedad.
- Valorar la eficacia del fármaco de elección.
- Valorar el empleo de nuevas terapias.
- Resaltar la importancia de la nutrición como apoyo al tratamiento farmacológico.
- Empleo de la dietoterapia para las complicaciones que se manifiestan.

## 4. METODOLOGÍA

Se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la información relativa al tema de estudio utilizando las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo y Google Scholar principalmente.

Para realizar esta búsqueda se ha introducido en el buscador de las bases de datos ciertas palabras clave que se relacionan con la enfermedad de estudio. Principalmente se ha buscado por “trastornos de almacenamiento lisosomal”, “transporte de colesterol” y “Niemann-Pick C”, esta última combinada con “manifestaciones clínicas”, “tratamiento”, “miglustat” “ciclodextrina” y “dieta” o “alimentación”.

En principio se han intentado seleccionar artículos publicados en los últimos 5 años, para tener la evidencia más reciente y la información más actualizada posible, aunque cuando se ha encontrado escasa información se ha ampliado el rango a los últimos 10 años. Por otra parte, dado que la mayor parte de las publicaciones exigen suscripción a la hora de consultarlas, se ha aplicado el filtro “free full text”, limitando la búsqueda a los artículos de acceso gratuito. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los resultados de la búsqueda han sido publicaciones en inglés, no se ha limitado la selección por razón de idioma.

En total se han incluido un total de 28 artículos y un libro.

## 5. DESARROLLO

### 5.1 LÍPIDOS

Los lípidos son un grupo químicamente muy diverso de moléculas orgánicas, cuya única característica común es que son insolubles en agua y solubles en disolventes orgánicos. (1)

Estas sustancias son esenciales para los seres vivos, ya que cumplen diversas funciones en el organismo (elementos estructurales de las biomembranas, cofactores enzimáticos, hormonas, reserva energética, aislamiento del frío, vitaminas...).

Según su estructura química los lípidos se pueden clasificar de este modo:

- Saponificables: contienen ácidos grasos (AG)
  - Acilglicéridos
  - Lípidos complejos (fosfolípidos y esfingolípidos)
  - Ceras
- Insaponificables: sin AG
  - Terpenos
  - Esteroides (colesterol)
  - Eicosanoides

La diferencia entre lípidos saponificables e insaponificables, es que los primeros contienen ácidos grasos, por lo que pueden formar jabones, mientras que los insaponificables no poseen esta capacidad por no contener ácidos grasos.

Los ácidos grasos son ácidos carboxílicos de cadena larga con un único grupo carboxílico y una cola hidrocarbonada no polar. Estos se diferencian unos de otros por la longitud de la cadena y por la posición y número de dobles enlaces, distinguiendo entre ácidos grasos saturados (no contienen dobles enlaces) e insaturados (poseen dobles enlaces)

#### Lípidos saponificables

- **Acilglicéridos:** compuestos formados por una molécula de glicerol más ácidos grasos unidos por una reacción de esterificación. Dependiendo de la cantidad de ácidos grasos que posea, distinguimos entre monoacilglicéridos (un AG), diacilglicéridos (dos AG) y triacilglicéridos (tres AG).

Estos compuestos actúan como almacén de energía en la célula (principalmente los triacilglicéridos).



- **Fosfoglicéridos:** una molécula de glicerol, con dos de sus grupos –OH unidos a ácidos grasos, y el tercer grupo –OH unido por enlace fosfodiéster a un grupo de cabeza polar.

Los fosfoglicéridos son los lípidos estructurales de las membranas biológicas.

- **Esfingolípidos:** Formados por un aminoalcohol, la esfingosina, unido a un ácido graso de cadena larga y a un grupo polar, que puede ser un alcohol o un azúcar
  - **Esfingomielinas:** contienen fosfocolina o fosfoetanolamina como grupo de cabeza polar.
  - **Glucoesfingolípidos:** uno o más azúcares como grupo de cabeza polar
    - **Cerebrósidos:** un azúcar como cabeza polar
    - **Globósidos:** dos o más azúcares como cabeza polar
    - **Gangliósidos:** grupos de cabeza polares formados por oligosacáridos y uno o varios residuos terminales de ácido siálico.

Son componentes importantes de las membranas celulares, participando en el reconocimiento celular.

- **Ceras:** son ésteres de ácidos grasos de cadena larga, con alcoholes de cadena larga.

Funcionan como protectores y aislantes.

### Lípidos insaponificables

- **Terpenos:** compuestos formados a partir del isopreno (unidad de 5 carbonos). Tienen distintas funciones en el organismo, y a partir de estos se forman algunas vitaminas liposolubles como la vitamina A, E, o K.
- **Esteroides:** Derivados del ácido esteárico (ciclopentanoperhidrofenantreno). El colesterol ([Figura 1](#)) es el principal esteroide de los tejidos animales, y precursor de otros esteroides (ácidos biliares, hormonas esteroideas y vit D), pudiéndolo encontrar tanto en la membrana plasmática de las células animales (constituyendo el 30-40% de los lípidos de membrana), como en las de algunos orgánulos celulares. Además lo podemos encontrar circulando por la sangre o la linfa, pero no de forma libre, sino como parte de las lipoproteínas.

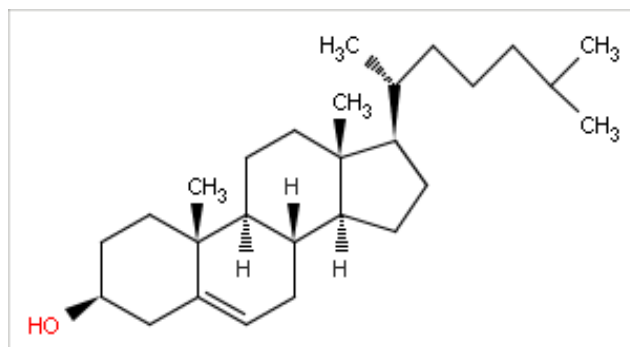


Fig. 1. Estructura del colesterol

Fuente: imagen obtenida de Colesterol. Artículo de la Enciclopedia. [Internet]. Enciclopedia.us.es. 2019 [citado 13 June 2019]. Disponible en: <http://enciclopedia.us.es/index.php/Colesterol>

Su principal función es estructural, pues como componente esencial de las membranas celulares de los mamíferos juega un papel esencial en su fluidez, la curvatura y la función de las proteínas periféricas y transmembrana asociadas. Además, el colesterol también puede funcionar como molécula de señalización, regulando la expresión de genes en diferentes vías metabólicas.

- **Eicosanoides:** Compuestos derivados del ácido araquidónico.
  - Prostaglandinas
  - Tromboxanos
  - Leucotrienos.

Antes de llegar al lugar donde realizarán sus funciones, los lípidos complejos han de degradarse en sus elementos más sencillos. Es por esto, que se degradan en los compartimentos ácidos de la célula (lisosomas y endosomas) (2). Los catabolitos resultantes se exportan al citosol y se reutilizan en el metabolismo celular. Esto hace que estos orgánulos sean clave en la clasificación y suministro de lípidos en los distintos compartimentos celulares. (3)

## 5.2 LISOSOMAS

Los lisosomas son orgánulos celulares membranosos (4) que presentan un pH ácido y que contienen una alta concentración de enzimas hidrolíticas, cuya función es la degradación de macromoléculas (digestión intracelular) y obtención de monómeros.

Desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis celular general al digerir y reciclar los lípidos y macromoléculas. (5)

De este modo, el lisosoma es el punto final donde convergen varias vías de tráfico de sustancias que entran a la célula en forma de vesículas (3) ya sea por vía endocítica, fagocítica o autofágica.

Su estructura se basa en una membrana y una cavidad o lumen (4) donde se encuentran estas enzimas hidrolíticas (principalmente hidrolasas ácidas) y donde se lleva a cabo la degradación de las diferentes moléculas.

Una vez obtenidas las moléculas más sencillas, éstas saldrán del lisosoma para ser enviadas a los distintos compartimentos celulares.

### **5.3 ENFERMEDADES DE ALMACENAMIENTO LISOSOMAL**

El concepto de “enfermedades de almacenamiento lisosomal” fue introducido por HG. Hers en 1963 (4) y, hoy en día, se conocen más de 40 enfermedades, entre las cuales se encuentra la enfermedad a estudio.

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal son un grupo de enfermedades hereditarias heterogéneas que se producen por mutaciones que afectan a los genes que codifican las enzimas lisosomales necesarias para la degradación de una amplia gama de macromoléculas complejas. (6) La disfunción lisosomal resultante conduce a disfunción celular, lo que da lugar a una gran cantidad de anomalías clínicas, que variarán en función de la naturaleza de la molécula acumulada.

Actualmente existen dos formas de tratar las enfermedades de almacenamiento lisosomal (5):

- Terapia de reemplazo enzimático (ERT): utiliza una enzima de tipo salvaje recombinante para reemplazar la enzima mutante.
- Terapia de reducción de sustrato (SRT): Tratamiento enfocado a reducir la producción de la molécula que se acumula en la enfermedad que se trata. Un ejemplo es el miglustat, fármaco utilizado en enfermedades como la de Gaucher tipo 1 o la de Niemann-Pick tipo C.

#### **5.3.1. LIPIDOSIS**

Las enfermedades de almacenamiento lisosomal en las que las moléculas acumuladas son los lípidos se denominan lipidosis.

Son un grupo de trastornos catabólicos hereditarios en los que típicamente se acumulan grandes cantidades de lípidos complejos en las células y los tejidos.

Las principales enfermedades de almacenamiento de lípidos lisosómicos son la enfermedad de Gaucher, Niemann-Pick, Fabry y Wolman (2), aunque existen muchas más.

**5.3.1.1. Enfermedad de Gaucher (4):** Enfermedad de almacenamiento lisosomal en la que el metabolito acumulado es la glucosilceramida (esfingolípido), causada por el déficit de la enzima glucocerebrosidasa. En función de la presentación clínica, se han definido tres subtipos:

- Tipo 1 (no neuropático) es la forma más común de la enfermedad. Se caracteriza por presentar manifestaciones viscerales. El paciente puede llegar a la edad adulta.
- Tipo 2 (neuropática infantil aguda) suele aparecer a partir de los 3 meses. Su principal característica es el daño cerebral extenso y progresivo. Es la forma más grave de la enfermedad, produciendo la muerte a los 2 años de vida.
- Tipo 3 (neuropática crónica) Se inicia en la niñez o en la edad adulta. Los daños son progresivos y más leves que en el tipo 2, por lo que los pacientes pueden llegar a la adolescencia e incluso a la edad adulta.

**5.3.1.2. Enfermedad de Niemann-Pick:** es una enfermedad que cursa con el almacenamiento de diversos lípidos en los tejidos. Existen dos anomalías que explican la enfermedad de Niemann-Pick:

- Déficit de la enzima esfingomielinasa ácida (ASM) (4, 6): provoca una acumulación de esfingomielina en las células, lo que ocasiona disfunción en diferentes órganos. Se han definido dos subtipos de la enfermedad para esta anomalía:
  - Niemann-Pick tipo A: Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de avance rápido, presentando además en la mayor parte de los casos hepatoesplenomegalia. Comienzo neonatal, produciendo la muerte de la mayoría de los pacientes durante el primer año de vida, no llegando a superar los 2-3 años de vida.
  - Niemann-Pick tipo B: este subtipo no presenta signos de afectación neurológica, pero presenta una hepatoesplenomegalia profunda, acompañándose con síntomas de insuficiencia hepática. A menudo la función pulmonar está comprometida. La edad de diagnóstico es variable, aunque suele darse en la infancia tardía. Los pacientes con esta enfermedad tienen un mayor pronóstico de supervivencia, pudiendo llegar a la edad adulta.
- Defecto en el transporte del colesterol (4) dentro del lisosoma: provoca la acumulación de colesterol en las células. De forma secundaria produce un déficit de ASM, produciendo asimismo la acumulación de esfingomielina. Estos lípidos se acumulan en diferentes órganos y tejidos, principalmente en cerebro, hígado y

bazo, produciendo la disfunción de estos y dando lugar a lo que se conoce como la enfermedad de Niemann-Pick tipo C (NPC).

**5.3.1.3. Enfermedad de Fabry:** trastorno de almacenamiento lisosomal causado por el déficit de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A (7), lo que lleva al acúmulo de glucoesfingolípidos, en particular de la globotriaosilceramida. Esto puede provocar una enfermedad multisistémica, afectando a riñones, corazón y sistema nervioso. Dentro de la enfermedad se pueden diferenciar dos fenotipos:

- Fenotipo clásico: se caracteriza por presentar miocardiopatía hipertrófica, alteraciones del ritmo cardíaco, insuficiencia renal progresiva y accidente cerebrovascular. No hay actividad enzimática residual.
- Fenotipo no clásico: de aparición más tardía y generalmente más leve que la forma clásica de la enfermedad. Pueden limitarse a un solo órgano. Los pacientes afectados de esta patología suelen presentar actividad enzimática residual y unos niveles más bajos del sustrato que se acumula.

#### **5.3.1.4. Enfermedad de Wolman**

Los pacientes afectados de esta enfermedad presentan una ausencia completa de lipasa ácida lisosomal (5), que conduce a la acumulación de triglicéridos en las células de los tejidos.

Es una enfermedad que tiene inicio en la infancia, cuyas manifestaciones clínicas aparecen en las primeras semanas de vida, llevando a la muerte en el primer año de vida.

Presenta manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Niemann-Pick C, distinguiéndose por la presencia de calcificaciones suprarrenales, hepatoesplenomegalia, falta de crecimiento y malabsorción.

## **5.4. ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK TIPO C**

Esta revisión se va a centrar en la enfermedad de Niemann-Pick C.

### **5.4.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD**

En el año 1914, el doctor Albert Niemann (pediatra procedente de Alemania), describió en una paciente judía una serie de síntomas de lo que parecía una enfermedad desconocida hasta el momento. Albert Niemann relacionaba dichos síntomas con la enfermedad de Gaucher, sin embargo, el hecho de que la paciente falleciera al poco tiempo hizo sospechar al pediatra de que quizás se tratase de una variante de la enfermedad.(4)

No fue hasta el año 1927 que se diferenció esta patología de la enfermedad de Gaucher, cuando Ludwig Pick (patólogo de origen alemán) analizó casos de niños con síntomas parecidos a los que había descrito Niemann, encontrando similitudes entre ellos. Fue en este momento cuando se acuñó el nombre de la enfermedad de Niemann-Pick, en honor a estos dos médicos que participaron en su descubrimiento. (4)

La enfermedad de Niemann-Pick se transmite a la descendencia por herencia autosómica recesiva. Ésta se clasifica dentro de las enfermedades de almacenamiento lisosomal, caracterizándose por la acumulación en diferentes órganos de esfingomielina y colesterol principalmente, y de otros lípidos en menor medida, lo que origina alteraciones celulares y viscerales.

Actualmente, la enfermedad de Niemann Pick se puede dividir en dos grupos.

- Déficit de ASM (tipos A y B)
- Alteraciones en el tráfico de colesterol endocitado (tipo C)

En esta revisión nos vamos a centrar en la enfermedad de Niemann Pick C, tanto en la tipo 1 como en la 2, que se caracterizan por un transporte anormal de colesterol libre.

La incidencia de esta enfermedad se estima en 1 en 92000 nacidos para NPC1 y 1 en 2900000 para NPC2. Teniendo en cuenta las formas de NPC que se manifiestan más tarde, la incidencia combinada es de 1,12 por 100000 nacidos.

#### 5.4.2. TRÁFICO DE COLESTEROL EN LA ENFERMEDAD DE NPC

En humanos, alrededor del 50% del colesterol ingerido con la dieta (aproximadamente 300mg/día, que es la cantidad recomendada en adultos) es absorbido por los enterocitos.

Debido a que el colesterol es una molécula hidrófoba, esta no puede ser transportada de forma libre en la sangre. Para poder efectuar este transporte las moléculas de colesterol deberán ser encapsuladas en las llamadas lipoproteínas (1).

Las lipoproteínas (Figura 2) consisten en una capa externa compuesta por fosfolípidos, apoproteínas y colesterol libre, de naturaleza anfipática y de triglicéridos y colesterol esterificado (compuestos hidrofóbicos) en el interior.

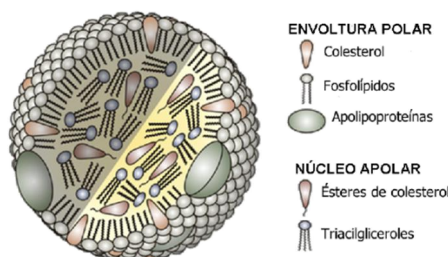


Fig. 2 Modelo esquemático de estructura de las lipoproteínas

Fuente: Imagen obtenida de Lipoproteínas [Internet]. Biomodel.uah.es. 2019 [citado 13 June 2019]. Disponible en: <http://biomodel.uah.es/model2/lip/lipoproteinas.htm>

Las lipoproteínas se clasifican en función de su densidad. A medida que disminuye la cantidad de triglicéridos, aumenta la cantidad de proteínas y de colesterol tanto libre como esterificado, haciendo que la densidad de la lipoproteína vaya en aumento (1)

Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son la principal forma de transporte de colesterol a los tejidos. Estas son retiradas de la circulación sanguínea por las células de los tejidos periféricos gracias a receptores específicos que las reconocen.

La captación de las LDL se lleva a cabo mediante endocitosis mediada por receptores (LDLR) (Figura 3). El endosoma está acidificado, lo que provoca que el receptor libere su carga. Las vesículas que contienen las LDL se fusionan posteriormente con los lisosomas, donde las lipasas ácidas lisosomales A (LIPA) comienzan a hidrolizar las LDL, liberando los ésteres de colesterol y los triglicéridos, al mismo tiempo que los desesterifica. (3)

Desde aquí, el colesterol libre sale al citosol para trasladarse hasta la membrana plasmática y a otros orgánulos para las necesidades celulares.

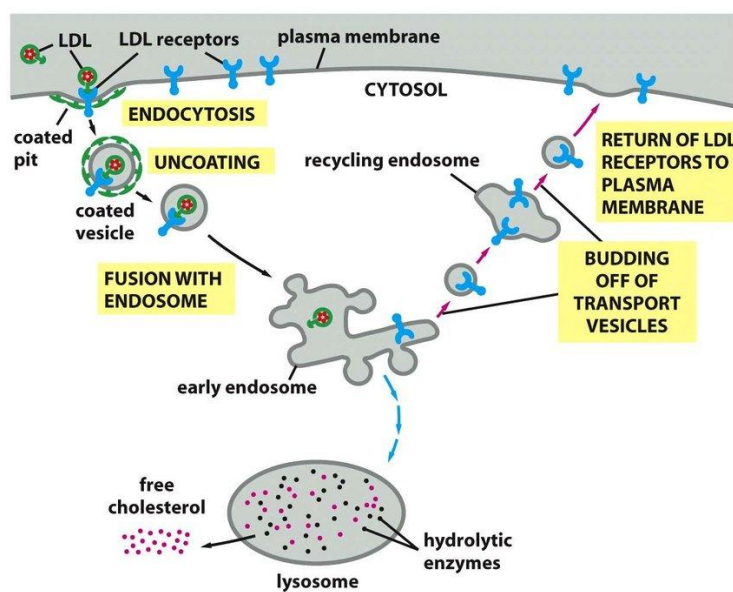


Fig. 3. Endocitosis de LDL mediada por receptor.

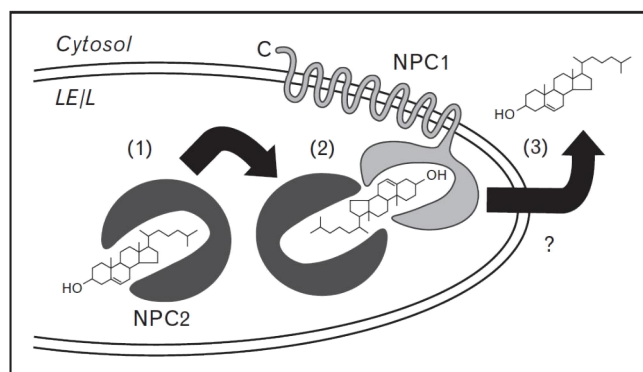
Fuente: Alberts B. Molecular biology of the cell, 5th edition. New York: Garland Science; 2008.

Sin embargo, la forma en que el colesterol sin esterificar sale de los endosomas/lisosomas y se mueve a otros orgánulos no está muy clara.

El colesterol no se degrada en el lisosoma, sino que se transporta rápidamente fuera para regular la absorción celular de colesterol y la síntesis de novo. El transporte de

colesterol desde el sistema endosomal requiere dos proteínas de unión al colesterol, Niemann-Pick C1 (NPC1) y Niemann-Pick C2 (NPC2).

La NPC1 es una glucoproteína endolisosomal, de 1.278 aminoácidos con 13 dominios transmembrana y la NPC2 es una proteína glucosilada y soluble de 132 aminoácidos. En el modelo que se ha propuesto (Figura 4), la NPC2 soluble se une al colesterol y lo retira de las vesículas internas enviándolo a la NPC1 en la membrana limitante de los endosomas / lisosomas para su salida.



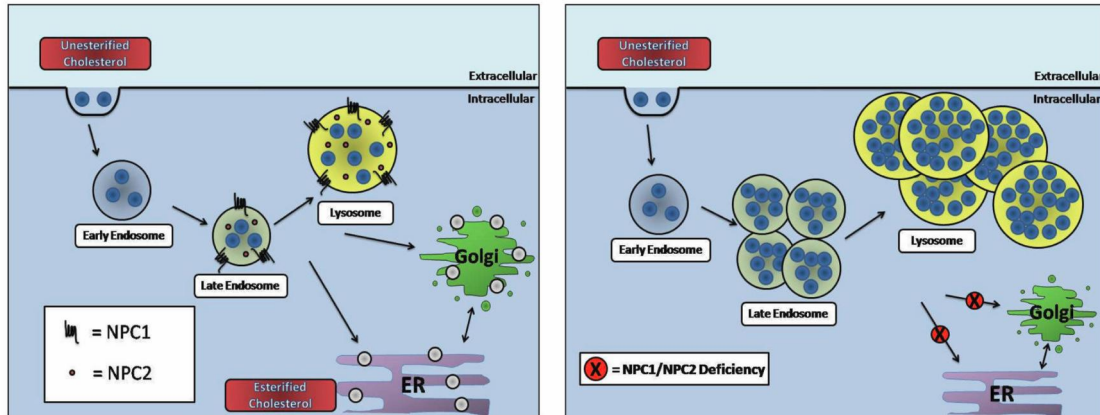
**Fig. 4. Mecanismo propuesto por el cual las proteínas NPC1 y NPC2 median la exportación de colesterol desde los endosomas tardíos/lisosomas (LE/L).**

Fuente: Vance J, Karten B. Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin. *J Lipid Res* [Internet]. 2014 [citado 17 June 2019]; 55(8):1609-1621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109756/>

La enfermedad de Niemann-Pick C está causada por mutaciones tanto del gen NPC1 como NPC2, genes cuyos productos proteicos como hemos visto, median el transporte lipídico intracelular. El mal funcionamiento de estas proteínas provoca la acumulación patológica de colesterol en los endosomas tardíos y los lisosomas especialmente en el hígado y el cerebro de los pacientes con NPC (Figura 5). Además, la esfingomielina, glucolípidos neutros (ej. glucosilceramida, lactosilceramida), gangliósidos GM3 y GM2, BMP y esfingosina, también se acumulan. Durante la endocitosis mediada por receptor, los esfingolípidos de la membrana plasmática se internalizan. Aquellos esfingolípidos no destinados al reciclaje deben catabolizarse en el lisosoma primero a ceramida y luego a esfingosina a medida que se mueven a través de la vía endolisosómica. La esfingosina se exporta desde el endosoma/lisosoma. En la enfermedad de NPC estos lípidos también quedan atrapados en el lisosoma (3). Este almacenamiento secundario puede explicarse como si se tratara de un atasco que se produce en los compartimentos endosómicos tardíos cuando los lípidos como el colesterol se acumulan (Figura 5), ya que el aumento de los niveles de colesterol tiene un efecto inhibitorio sobre la actividad de algunas proteínas de unión y transferencia de



lípidos lisosomales. La actividad de la esfingomielinasa ácida lisosomal (ASM) por ejemplo, se inhibe cuando aumenta la cantidad de colesterol en los endosomas/lisosomas, lo que conduce a la acumulación de esfingomielina en estos orgánulos de las células deficientes en NPC.



**Fig. 5: Defecto en el tráfico de lípidos en la enfermedad de NPC.** Panel izquierdo: En condiciones normales, las LDL entran por endocitosis mediada por receptor. El colesterol y otros lípidos son transportados desde el sistema endosomal/lisosomal al Golgi, retículo endoplasmático (ER) y otros compartimentos intracelulares gracias a las proteínas NPC1 y NPC2. Panel derecho: la pérdida de función de estas proteínas, inhibe la salida de colesterol y esfingolípidos desde los endosomas tardíos y los lisosomas, lo que produce su acumulación en estos sitios y a su vez una escasez de estos lípidos en los compartimentos intracelulares a los que estaban destinados.

Fuente: Pacheco C, Lieberman A. The pathogenesis of Niemann-Pick type C disease: a role for autophagy?. *Expert Rev Mol Med* [Internet]. 2008 [citado 17 June 2019]; 10(26). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2662713/>

### 5.4.3. MUTACIÓN DE GENES

La enfermedad de Niemann-Pick C está causada por mutaciones en los genes NPC1 o NPC2

NPC1 (intracellular cholesterol transporter 1) (8, 10): El gen NPC1 se encuentra en el cromosoma 18q11.2, está formado por 25 exones y codifica la proteína NPC1. Esta proteína está localizada en la membrana de los lisosomas y tiene un papel fundamental en el tráfico vesicular del colesterol. El 95% de los pacientes con NPC presentan mutación en este gen.

NPC2 (intracellular cholesterol transporter 2) (9,10): El gen NPC2 se sitúa en el cromosoma 14q24.3, contiene cinco exones y codifica una glucoproteína soluble localizada en el interior del lisosoma. El 5% de los pacientes con NPC presentan mutación en este gen.

Las mutaciones homocigóticas de pérdida de función en cualquiera de los dos genes producen el mismo fenotipo NPC, lo que sugiere que ambos genes funcionan en la misma vía para la exportación de colesterol lisosomal.

#### **5.4.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La presentación clínica de Niemann Pick C es altamente heterogénea. La sintomatología puede dividirse en tres categorías (10, 15): visceral, neurológica y psicológica.

- Las manifestaciones viscerales cursan con hepatoesplenomegalia, siendo el tamaño del bazo mucho mayor que el del hígado. Pese a ello, en muchas ocasiones la esplenomegalia puede pasar desapercibida, con lo que el diagnóstico puede tardar años.
- La afectación neurológica se inicia con torpeza, temblor y alteración de la capacidad cognitiva y de la concentración. Posteriormente, conforme avanza la enfermedad, comienza a haber afectación en el cerebelo y el tronco cerebral, lo que conduce a una ataxia cerebelosa y una disimetría marcadas, a la aparición de oftalmoplejía y a la instauración de una disfagia completa. Además de estos síntomas, la parálisis supranuclear vertical (VSSP), la cataplexia gelástica y las crisis comiciales son signos neurológicos característicos que aparecen con frecuencia en el desarrollo de la enfermedad.
- La evolución de la enfermedad puede dar lugar al desarrollo de demencia y a la aparición de alteraciones psiquiátricas, con trastornos de la conducta, como son el trastorno bipolar o esquizofrenia.

La enfermedad se ha clasificado en función de la aparición de las manifestaciones neurológicas (16) en infantil temprana, infantil tardía, juvenil y adulto.

Según la edad de inicio de la enfermedad se pueden encontrar diferencias en la evolución de la misma y la aparición de las manifestaciones, encontrando que algunas son más frecuentes en ciertos grupos de edad (Tabla1).

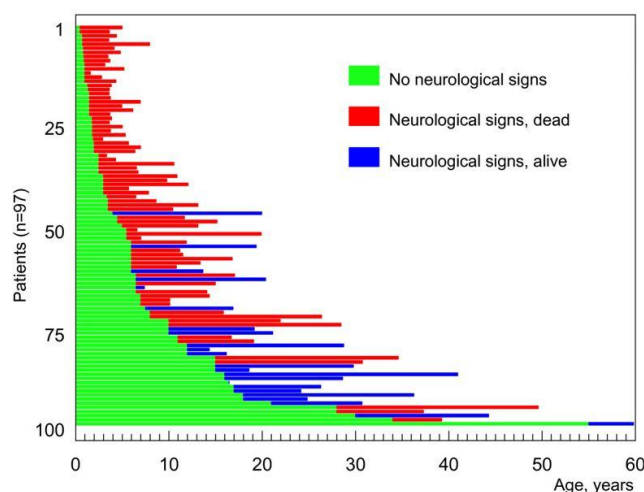
Tabla 1: manifestaciones de la enfermedad NPC por grupo de edad:

Edad <4 años	Edad 4-16 años	Edad > 16 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Esplenomegalia (&gt; 50%)</li> <li>-Colestasis neonatal (&gt; 50%)</li> <li>-Retraso de los hitos del desarrollo (&gt; 50%)</li> <li>-Hipotonía infantil</li> <li>-Distonía</li> <li>-Disartria / disfagia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Distonía</li> <li>-Parálisis visual supranuclear vertical</li> <li>-Disartria / disfagia</li> <li>-Convulsión, hitos del desarrollo tardío, cataplejía gelástica y ataxia</li> <li>-Deterioro cognitivo</li> <li>-Esplenomegalia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Parálisis visual supranuclear vertical</li> <li>-Distonía, disartria / disfagia</li> <li>-Ataxia</li> <li>-Deterioro cognitivo</li> <li>-Síntomas psicóticos, síntomas psiquiátricos resistentes al tratamiento, comportamiento perturbador o agresivo y otros trastornos psiquiátricos</li> </ul>
<p>Mayoría de los síntomas de dominio visceral + neurológico</p>	<p>Mayoría de los síntomas de dominio neurológico + psiquiátrico, visceral + neurológico y visceral + psiquiátrico</p>	<p>Mayoría de los síntomas de dominio psiquiátrico + neurológico</p>

Fuente: Alobaidy H. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Niemann-Pick Disease Type C in Children: A Guide to Early Diagnosis for the General Pediatrician. Int J Pediatr [Internet]. 2015 [citado 17 June 2019]; 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345273/>

La edad de aparición de las manifestaciones neurológicas se ha relacionado con el pronóstico (17), ya que las formas de aparición temprana progresan más rápido y se asocian con una mayor mortalidad y morbilidad.

Es necesario diferenciar a los pacientes que han ingresado por afectaciones sistémicas de aquellos que lo hacen por afectación neurológica, pues la aparición de síntomas sistémicos no está relacionada con la de enfermedad neurológica, pero la aparición de la afectación neurológica si lo está con el desarrollo de la enfermedad y con la esperanza de vida (17) (Figura 6).



**Figura 6. Edad de inicio de la enfermedad neurológica frente a la esperanza de vida.** Estudio de cohortes, con una muestra de 97 pacientes diagnosticados de NPC. Cada barra horizontal representa un paciente. El color verde indica el período durante el cual el paciente no presentó síntomas neurológicos, independientemente de la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica preexistente, el rojo representa a los pacientes que fallecieron y el azul a los que aún siguen vivos.

Fuente: Vainer M. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2010 [citado 17 June 2019]; 5. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-16>

#### 5.4.5. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico (18) es necesario tener en cuenta:

##### **Evaluación clínica inicial:**

Este es el primer paso para establecer el diagnóstico. Dada la rareza y la diversidad de formas en las que se puede manifestar la enfermedad, es un paso crucial para el diagnóstico.

La aparición conjunta de síntomas viscerales, neurológicos y psiquiátricos levantan sospecha ante un posible caso de NPC. Sin embargo, hay gran número de casos que no se manifiestan de esta forma típica, por lo que se ha de poner especial atención en ciertos síntomas: colestasis neonatal, hepatoesplenomegalia, parálisis supranuclear vertical de la mirada, cataplejía gelástica, regresión neurológica, ataxia, distonía y disfagia, así como síntomas psiquiátricos (psicosis o depresión).

En la actualidad existen herramientas online disponibles para los médicos dirigidas a identificar a posibles pacientes con esta enfermedad, a fin de realizar un diagnóstico temprano. Es por ejemplo el caso de la Herramienta de índice de sospecha NP-C (<http://www.npc-si.com>), la cual genera una puntuación de predicción de riesgo basada en la presencia de manifestaciones clínicas específicas y antecedentes familiares, y proporciona una indicación sólida acerca de los pacientes que requieren una mayor

investigación. Su aplicación en poblaciones pediátricas es limitada en pacientes menores de 4 años y es poco probable que ayude en el diagnóstico de la enfermedad en una etapa temprana cuando los síntomas no son específicos.

### **Pruebas de laboratorio:**

-Pruebas de rutina/ inespecíficas: (hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, lípidos plasmáticos y niveles de bilirrubina no conjugada). Aunque en ocasiones se puede observar trombocitopenia y alteración hepática, estas pruebas no determinan el diagnóstico de la enfermedad, pues en la mayoría de los casos no experimentan alteraciones.

-Pruebas genéticas: Este método se utiliza para apoyar los resultados que indican la sospecha de la enfermedad. La identificación de dos alelos con mutaciones demostradas causantes de enfermedad en NPC1 o NPC2 se considera actualmente una prueba definitiva de un diagnóstico de NPC.

Sin embargo, se puede encontrar que la secuenciación de los genes identifique mutaciones que se corresponden con la enfermedad en un solo alelo, a pesar de haber una fuerte sospecha clínica, pudiendo haber pacientes para los cuales no se puede confirmar el diagnóstico a través de la secuenciación genética.

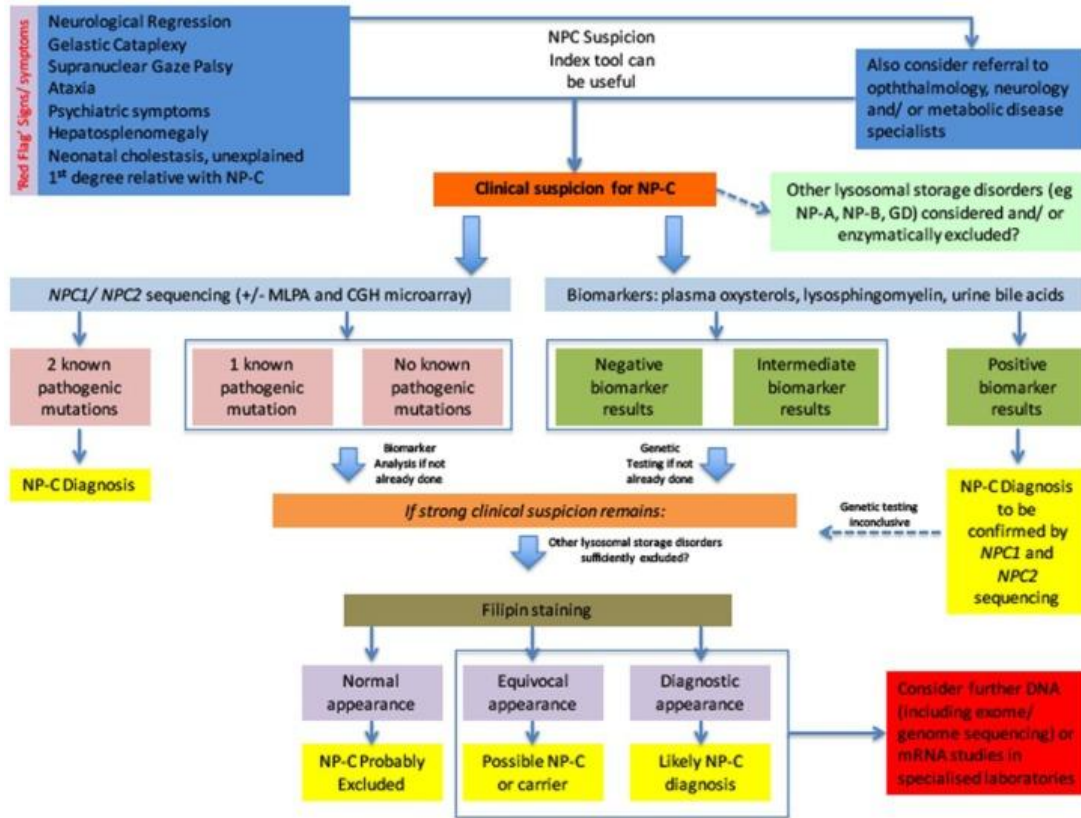
### -Biomarcadores de diagnóstico:

- Oxiesterol en plasma:
- Liso esfingolípidos en plasma
- Ácidos biliares en la orina

Se pueden encontrar concentraciones elevadas de estas sustancias en los pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C, por lo que son buenos indicadores para dirigirse hacia su diagnóstico, sin embargo no en todos los casos de NPC se encuentran concentraciones elevadas de estas sustancias, y además también pueden encontrarse en otras enfermedades de almacenamiento lisosomal, por lo que no determinarán el diagnóstico.

-Tinción de filipina (y prueba de esterificación de colesterol): Considerada tradicionalmente como técnica “gold standard”. Se realiza una biopsia de la piel y se obtienen fibroblastos que se cultivan y se ponen en un medio enriquecido en LDL. La filipina, un compuesto fluorescente que se une al colesterol no esterificado se usa posteriormente para medir el secuestro de colesterol por los fibroblastos. En pacientes sanos menos del 10% de las células aparecen teñidas, mientras que en pacientes enfermos son más del 80% las células fluorescentes. Entre el 10 y el 80% podría asociarse a pacientes con aparición adulta o fenotipos más leves con progresión más lenta.

Conociendo los métodos existentes para diagnosticar la enfermedad de Niemann-Pick C se propuso un algoritmo (Figura 7) para determinar en qué casos han de hacerse las pruebas y el orden que se ha de seguir para descartar o confirmar el diagnóstico.



**Figura 7.** Propuesta de algoritmo de diagnóstico para pacientes con sospecha de enfermedad de Niemann-Pick tipo C. A pesar de la gran variabilidad de la clínica, hay ciertos síntomas que deben ser señal de alarma para investigar la presencia de la enfermedad. Ante esta sospecha se realizan pruebas genéticas y se analiza la presencia de biomarcadores. Los resultados positivos de los biomarcadores deben impulsar las pruebas genéticas de NPC1 y NPC2. La identificación de dos mutaciones patógenas conocidas a través de la secuenciación confirma el diagnóstico. En casos clínicamente sospechosos de genotipo no concluyente, se deben excluir otros trastornos de almacenamiento lisosomal y se pueden considerar otras pruebas (como la tinción de filipina o estudios genotípicos avanzados).

Fuente: Papandreu A, Gissen P. Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 2016 [citado 17 June 2019]; 9(3):216-229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811014/>

## 5.4.6. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

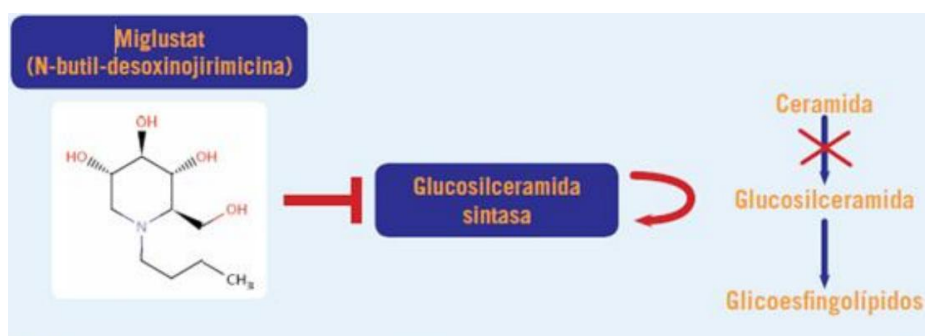
Hoy en día no existe cura para la enfermedad. El tratamiento para la NPC está restringido a enfoques paliativos dirigidos a mejorar las manifestaciones neurológicas.

### 5.4.6.1. Tratamiento con miglustat

Actualmente el tratamiento de elección para la enfermedad de NPC es el miglustat (Zavesca®) (15). Este medicamento fue aprobado en Europa en 2009 para tratar los síntomas neurológicos de la enfermedad NPC aunque ya en noviembre de 2002 había sido aprobado por la Comisión Europea para el tratamiento de la enfermedad rara, Gaucher tipo I.

Consiste en una terapia farmacológica de reducción de sustrato (TRS). La TRS trata de disminuir la síntesis o producción de un sustrato que al no degradarse se acumula. Esta terapia en el caso de la enfermedad de NPC es capaz de ralentizar los síntomas neurológicos.

Miglustat (N-butil-desoxinojirimicina) es un iminoazúcar (Figura 8) que actúa como inhibidor de la síntesis de glucoesfingolípidos (19). En concreto, se trata de un inhibidor competitivo y reversible de la enzima glucosilceramida sintasa, que es la enzima responsable del primer paso de la síntesis de la mayor parte de los glucoesfingolípidos (Figura 8). La glucosilceramida parece tener un importante papel en el mantenimiento del crecimiento de los axones neuronales. Por otro lado, el miglustat también es capaz de inhibir en mayor o menor grado las enzimas glucosidasa I y II, implicadas en los procesos de plegamiento y funcionamiento de las proteínas. Además, también inhibe a las enzimas sacarasa y maltasa (dos disacaridasas), lo que posiblemente se relaciona con algunos de los efectos adversos digestivos observados con miglustat, especialmente la diarrea osmótica.



**Figura 8. Mecanismo de acción de miglustat.** Inhibe la síntesis de glucoesfingolípidos ya que inhibe a la enzima glucosilceramida sintasa que cataliza la formación de glucosilceramida a partir de de ceramida

Fuente: Pineda M. Uso de probióticos como estrategia para mejorar la tolerabilidad a Miglustat [Internet]. Fnp.es. 2013 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <http://www.fnp.es/wp/wp-content/uploads/cuidado-gastrointestinal-tratamiento-con-Miglustat.pdf>

El miglustat actúa como un inhibidor competitivo y reversible. El objetivo de este tratamiento es reducir la tasa de la biosíntesis de glucoesfingolípidos. Gracias a que puede cruzar la barrera hematoencefálica, puede acceder a las neuronas, inhibiendo la síntesis de glucoesfingolípidos en el cerebro y reduciendo por lo tanto la afectación neurológica.

### **Análisis de la eficacia de Miglustat**

Diversos estudios han buscado demostrar los efectos de miglustat en pacientes con NPC.

Para ello en esta revisión se han incluido 4 estudios en pacientes con NPC confirmado a los que se les administra dosis de miglustat, y en los que se estudia su efecto en las manifestaciones neurológicas.

#### **Estudio 1 (20)**

El primer estudio trata de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con NPC, con el objetivo de medir la seguridad y la eficacia del tratamiento.

Para ello se obtuvo una muestra de 41 pacientes, con NPC confirmado (diagnosticados por tinción de filipina), dividiéndolos por edad y dosis de administración:

- 29 pacientes > 12 años, aleatorizados 2: 1 a los que se les administró 200 mg del fármaco o atención estándar.
- 12 pacientes < 12 años a los que se les administró miglustat en función de la superficie corporal.

Se les hizo un seguimiento durante un año de tratamiento, en el que se evaluó cada tres meses la velocidad de los movimientos oculares horizontales (HSEM), la capacidad de deglución y otros parámetros neurológicos.

Resultados:

- Mejora en la velocidad de HSEM en los pacientes que recibieron tratamiento con miglustat.
- Una mejora en la capacidad de deglución, la agudeza auditiva estable y un deterioro más lento en el índice ambulatorio también se observaron en pacientes tratados mayores de 12 años.
- Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (85%), flatulencia (70%) y pérdida de peso (65%)

El estudio concluyó que miglustat era seguro y mejoró o estabilizó varios marcadores clínicamente relevantes de NPC.



## **Estudio 2 (21)**

Este es un estudio prospectivo de cohorte abierto de pacientes con NPC (diagnosticado por tinción de filipina y estudios genéticos) tratados con miglustat. Con el objetivo de obtener más datos de experiencia clínica sobre el uso de miglustat en niños, en particular con respecto a las evaluaciones de discapacidad específicas de la enfermedad se incluyeron pacientes de inicio infantil temprano, infantil tardía, y de aparición juvenil.

- 8 pacientes de aparición infantil temprana
- 8 pacientes de aparición infantil tardía
- 3 pacientes de aparición juvenil

Se les hizo un seguimiento del tratamiento de una media de 1 año, junto con una dieta baja en disacáridos.

Para evaluar la progresión de la enfermedad neurológica y la eficacia del tratamiento, se utilizó una escala de discapacidad específica para NPC (Tabla 2) en la que se evalúa: ambulación, manipulación, lenguaje, ingestión. Se midieron antes, durante y al final del seguimiento.

Tabla 2. Escala de discapacidad funcional NP-C

<b>La ambulación</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Idioma</b>	<b>Puntuación</b>
Normal	1	Normal	1
Marcha atáxica autónoma	2	Disartria leve <sup>d</sup>	2
Ambulación asistida al aire libre	3	Disartria severa <sup>e</sup>	3
Ambulación interior asistida	4	Comunicación no verbal	4
En silla de ruedas	5	Ausencia de comunicación	5
<b>Manipulación</b>	<b>Puntuación</b>	<b>Tragar</b>	<b>Puntuación</b>
Normal	1	Normal	1
Dismonía leve / distonía <sup>a</sup>	2	Disfagia ocasional	2
Dismonía leve / distonía <sup>b</sup>	3	Disfagia diaria	3
Dismonía severa / distonía <sup>c</sup>	4	Alimentación por sonda gástrica o por botón gástrico.	4

Fuente: Vainer M. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2010 [citado 17 June 2019]; 5. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-16>

Resultados:

- Las puntuaciones de discapacidad de NPC mejoraron o se estabilizaron en el 75% de los pacientes con enfermedad de inicio tardío.
- Ningún paciente con inicio temprano infantil (inicio de los síntomas <1 año de edad) tuvo un buen resultado neurológico, la enfermedad siguió progresando.
- El 75% de los pacientes presentaron efectos adversos durante los 3 primeros meses de la enfermedad, que consiguieron mitigarse en la mayoría de los casos con una dieta baja en disacáridos.

De este estudio se concluye que miglustat puede mejorar o estabilizar las manifestaciones neurológicas en pacientes pediátricos con las formas de NP-C de inicio infantil tardío y juvenil.

Sin embargo miglustat no parece modificar el curso general de la enfermedad en pacientes de inicio infantil temprano. Se necesitan más datos para determinar la eficacia de miglustat en pacientes menores de 4 años, pues actualmente hay datos limitados sobre pacientes con NPC con enfermedad neurológica avanzada iniciada en miglustat.

### **Estudio 3 (22)**

Este estudio consistió en parte en un ensayo clínico y en parte en un estudio observacional, pues algunos de los pacientes de la muestra ya estaban en tratamiento y los datos de la evaluación de inicio se obtuvieron de forma retrospectiva. El objetivo fue evaluar la eficacia de miglustat.

Se incluyeron 25 pacientes, 14 de los cuales ya estaban en tratamiento con miglustat. Se les clasificó con respecto a la edad de inicio de la enfermedad:

- Infantil temprano <2 años
- Infantil tardío 2-5 años
- Juvenil 5-16
- Adulto >16

Se les administró una dosis en función de la superficie corporal excepto a los pacientes mayores de 16 años, que se les administró 200 mg.

Se realizó un seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio de 48-96 meses.

Los parámetros medidos a lo largo del estudio para evaluar el progreso de la enfermedad fueron: anomalías de la marcha, dismetría, distonía, disartria y retraso del desarrollo / deterioro cognitivo, disfagia.

Se estudiaron los efectos de miglustat, evaluando el cambio de severidad para cada parámetro. Los resultados se resumieron como la proporción de pacientes que muestran mejoría, estabilización o deterioro.

Resultados:

- La mayoría mostraron mejora o estabilización para todos los parámetros a los 24 meses de tratamiento.
- A los 48 y 96 meses, estos resultados permanecieron en el 50% de los pacientes, exceptuando el retraso en el desarrollo/deterioro cognitivo.
- Se observó un mayor índice de estabilización de los parámetros; sin embargo sí que se observaron casos de mejoría, sobre todo en la disfagia.
- Los pacientes con fenotipos de inicio tardío, como los juveniles o adultos, mostraron mejores respuestas al tratamiento que los pacientes con un fenotipo de inicio temprano, que empeoraron en el seguimiento a largo plazo.
- Los pacientes que mostraron síntomas menos graves cuando comenzaron el tratamiento con miglustat respondieron mejor que los pacientes que ya mostraban condiciones clínicas más graves. Además, los pacientes tratados antes tuvieron una mejor respuesta al tratamiento que aquellos que tuvieron intervalos de tiempo más prolongados entre el inicio de las manifestaciones neurológicas y el inicio del tratamiento.
- En cuanto a la seguridad del fármaco se observaron los siguientes efectos adversos: epistaxis y trombocitopenia, insomnio, leucopenia, problemas de comportamiento, síntomas extrapiramidales, temblores, hipertransaminasemia, pérdida de peso, diarrea. Los más frecuentes fueron la pérdida de peso y la diarrea.

#### **Estudio 4** (23)

Este estudio es una cohorte prospectiva de pacientes con NPC confirmado que recibieron más de un año de tratamiento con miglustat, con el objetivo de medir el progreso de la enfermedad en presencia del tratamiento.

Se obtuvo una muestra de 283 pacientes, de los cuales 84 fueron evaluables. La cohorte se dividió como en el estudio anterior, en función de la edad de inicio de la enfermedad.

La media de tiempo que los pacientes recibieron el tratamiento fue de 2 años.

Para evaluar la eficacia se utilizó la escala de discapacidad específica para NPC, y se midió la gravedad de la sintomatología neurológica.

## Resultados:

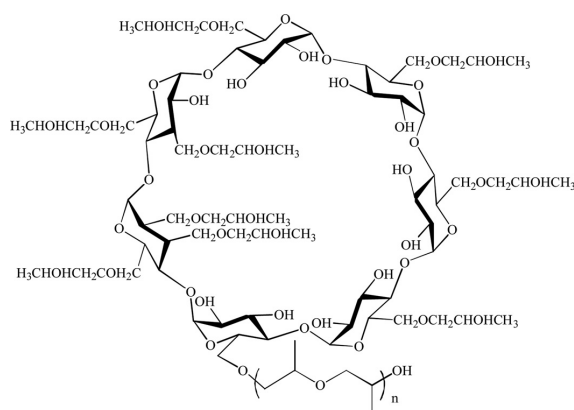
- Los parámetros estudiados mejoraron o se mantuvieron estables en torno al 70-75% de los casos estudiados. (33% infantil temprana, 50% infantil tardía, 79% juvenil, 94% inicio adulto).
- La tasa de progresión anual en la puntuación de discapacidad compuesta pareció ser más alta entre los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas durante la infancia, y la más baja en pacientes adolescentes o adultos.
- En cuanto a la seguridad del fármaco se observaron los siguientes efectos adversos: diarrea crónica (11%), trombocitopenia (54%) y convulsiones (23%).

### 5.4.6.2. Ciclodextrina

Si bien se ha demostrado que miglustat es eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes jóvenes y adultos con NPC, no moviliza la acumulación de colesterol intracelular asociada con este trastorno. Por lo tanto, es necesario investigar nuevos tratamientos para la enfermedad.

Actualmente se está investigando el papel de la 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ CD) como posible tratamiento para NPC.

Las ciclodextrinas son una familia de oligosacáridos cíclicos con una superficie exterior relativamente hidrófila y una cavidad interior hidrófoba (Figura 9). Se sabe que tienen afinidad por el colesterol y forman complejos con este, por lo que podrían ser una alternativa de tratamiento.



**Figura 9: estructura de la 2-hidroxiopropil- $\beta$ -ciclodextrina**

Fuente: La hidroxipropil Beta-ciclodextrina - noticias del sector - Shandong Binzhou Zhiyuan biotecnología Co., Ltd [Internet]. Betacydextrin.com. 2019 [citado 13 June 2019]. Disponible en: <http://www.betacydextrin.com/info/hydroxypropyl-beta-cyclodextrin-258613.html>

### Estudios *in vitro* (13)

Los estudios *in vitro* en los que se han cultivado células deficientes en NPC con ciclodextrina han demostrado que esta sustancia es capaz de liberar el colesterol secuestrado en los lisosomas.

En un estudio *in vitro* en el que se cultivaron neuronas y astrocitos de ratón deficientes en NPC, expuestos a entre 0.1mM y 10mM de HP $\beta$ CD se obtuvo como resultado:

- HP $\beta$ CD 5-10 mM resultó ser altamente tóxico para las neuronas, alterando su morfología, ya que rápidamente extrajo el colesterol de las membranas plasmáticas.
- HP $\beta$ CD 0.1-1 mM redujo la síntesis de colesterol en estas células, liberando el colesterol atrapado en los endosomas tardíos/lisosomas.

De este modo se considera que la dosis adecuada es 0.1 mM, ya que concentraciones mayores a 1mM podrían extraer el colesterol de las células y comprometer la supervivencia de las neuronas.

Además se sugiere que la ciclodextrina precargada con colesterol también es capaz de liberar el colesterol de los lisosomas, pudiendo resultar una opción menos tóxica para el cerebro.

### Estudios *in vivo* (13, 17, 24)

Aunque el mecanismo por el cual HP $\beta$ CD pasa por alto la función de NPC1 y NPC2 sigue siendo desconocido, es probable que HP $\beta$ CD sea endocitado y entre en el lumen de los endosomas/lisosomas donde facilita la movilización de colesterol. Como HP $\beta$ CD restaura el tráfico normal de colesterol tanto en las células deficientes en NPC1 como en las deficientes en NPC2, es posible que altere la estructura de la membrana en los endosomas tardíos/lisosomas para que el colesterol pueda liberarse sin necesidad de ninguna de las proteínas NPC.

Por esto se ha puesto mucho interés en la investigación de los efectos de la HP $\beta$ CD en modelos de ratones y gatos deficientes en NPC1, en los que se ha demostrado la capacidad de HP $\beta$ CD de movilizar el colesterol celular, disminuir el almacenamiento de gangliósidos GM2 y GM3, disminuir la pérdida de células de Purkinje cerebelosas, reducir los efectos clínicos de la enfermedad y prolongar la supervivencia de los animales afectados. Sin embargo, debido a la baja permeabilidad de la barrera hematoencefálica a HP $\beta$ CD, la administración de HP $\beta$ CD al sistema nervioso central de los pacientes con NPC es problemática.

### Ensayo clínico (25)

Un ensayo clínico que tenía por objetivo comprobar la seguridad y la eficacia del tratamiento con HP $\beta$ CD en pacientes con NPC a los que se siguió durante 18 meses seleccionó una muestra de 17 pacientes a los que se administró diferentes dosis del fármaco.

- 14 pacientes a los que se les administró el medicamento una vez al mes.
- 3 pacientes a los que se les administró el medicamento cada dos semanas.

Para evaluar su eficacia, se comparó la evolución de la afectación neurológica con un estudio anterior de pacientes con NPC en el que se evaluó la progresión de la enfermedad y se midieron biomarcadores que indican si el colesterol está siendo metabolizado (24 (S)-hidroxicolesterol) y aquellos que son indicadores de la neurodegeneración (FABP3 y calbindina D).

Resultados:

- Aumentaron los productos del metabolismo del colesterol y se redujeron los niveles de proteínas que indican lesión cerebral, lo que demuestra que el fármaco es capaz de mejorar el metabolismo de colesterol en el cerebro.
- En comparación con un grupo anterior de pacientes que no habían recibido el fármaco, los participantes tratados con HP $\beta$ CD tuvieron puntuaciones más bajas en las medidas de cognición y habla, y las puntuaciones de movilidad también mostraron una tendencia más baja. Los autores creen que estas diferencias indican que el tratamiento con el fármaco puede estabilizar o retardar la progresión de la enfermedad.
- Se observó que el medicamento era seguro y bien tolerado, lo que permitió aumentar la dosis para todos los pacientes.
- El efecto adverso más destacado fue la pérdida de audición, que se pudo compensar con el uso de audífonos.

Dados los resultados positivos de este ensayo, que demuestran seguridad y la efectividad de la HP $\beta$ CD, se puede considerar este fármaco como potencial tratamiento para NPC.

### **5.4.7. LA ALIMENTACIÓN Y LA DIETA EN LA ENFERMEDAD DE NPC**

Al ser la NPC una enfermedad progresiva y degenerativa, requiere un tratamiento de soporte. La NPC es una enfermedad rara y por tanto desconocida que plantea una serie de dudas entre los padres, educadores y cuidadores en general. Una vez que se confirma el diagnóstico, es normal que las personas que rodean al paciente pediátrico no sepan

exactamente qué hacer para ayudarles a tener una mejor calidad de vida dentro de sus posibilidades. Junto con todo esto, es importante que la familia esté bien orientada en cuanto a las limitaciones y cuidados especiales que este paciente requiere, así como en relación con su alimentación. Esto puede marcar la diferencia en la calidad de vida de estos niños. Los constantes problemas de la amplia sintomatología neurodegenerativa se tratan con medicamentos paliativos y cuidados de fisioterapia, logopedia y nutrición. La medicación, que es importante en el tratamiento presenta efectos secundarios que pueden minimizarse con una dieta adecuada. Y, además, el cuerpo del paciente con NPC tiene limitaciones para la ingestión de ciertas sustancias, que pueden agravar su condición. Debido a los problemas alimentarios que pueden aparecer por afectación bulbar, es fundamental garantizar una ingesta calórica correcta y un aporte vitamínico adecuado.

Por tanto, los pacientes con diagnóstico de NPC precisan de un seguimiento nutricional por varios motivos, que van desde las propias manifestaciones causadas por la enfermedad, como puede ser la disfagia, hasta para solventar los efectos secundarios al tratamiento farmacológico, como son los que produce el principio activo miglustat.

#### 5.4.7.1. Dieta en pacientes con miglustat

Como ya hemos podido comprobar en los estudios con miglustat, los principales efectos adversos producidos por este principio activo, que la mayor parte de pacientes sufren al comienzo del tratamiento, y en ocasiones, durante el transcurso de éste, son a nivel gastrointestinal.

Esto ocurre debido a la similitud entre la estructura del fármaco y la glucosa (Figura 10) (26), por lo que además de inhibir la síntesis de glucoesfingolípidos, inhibe a las enzimas alfa-glucosidasas (disacaridasas) en el intestino provocando una baja hidrólisis de carbohidratos a nivel intestinal.

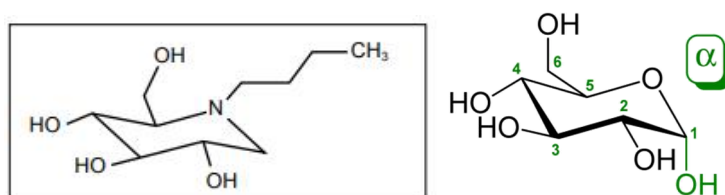


Figura 10: Estructura miglustat / Estructura glucosa

Fuente: Och U, Fisher T, Marquardt T. Dietary carbohydrate modification in Niemann-Pick Type C [Internet]. Ernahrungs-umschau.de. 2018 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <https://www.ernaehrungs-umschau.de/english-articles/13-03-2019-dietary-carbohydrate-modification-in-niemann-pick-type-c/>

En un estudio en el que se analizaron las actividades de las principales disacaridasas intestinales en pacientes en tratamiento con miglustat (19), se demostró que las enzimas que ven disminuida su actividad son las alfa disacaridasas (sacarosa, maltosa e

isomaltosa), mientras que la lactasa, una beta disacaridasa no ve disminuida su actividad (Figura 11).

Se observó que los disacáridos con enlaces beta-glucosídicos, como la lactosa, solo causan malabsorción y los síntomas asociados en una pequeña proporción, y únicamente en presencia de altas dosis del fármaco.

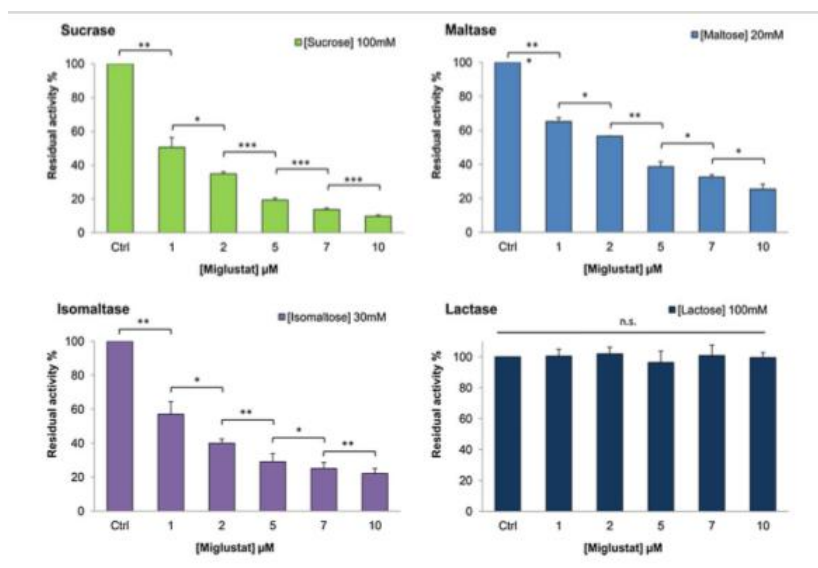


Figura 11 Evolución de la actividad de las disacaridasas en presencia de miglustat.

Fuente: Pineda M. Uso de probióticos como estrategia para mejorar la tolerabilidad a Miglustat [Internet]. Fnp.es. 2013 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <http://www.fnp.es/wp/wp-content/uploads/cuidado-gastrointestinal-tratamiento-con-Miglustat.pdf>

La presencia de estos carbohidratos no absorbidos, hace que estos fermenten en la luz del intestino produciendo un efecto osmótico, diarrea, flatulencia, náuseas e intolerancia a la lactosa (como consecuencia de la irritación intestinal) (27).

Toda esta sintomatología intestinal puede provocar la pérdida de peso y déficit de nutrientes como consecuencia de la malabsorción causada, haciendo que no sea buena la tolerancia al fármaco. Sin embargo esta tolerancia dependerá de la situación individual de cada paciente.

Por esto es clave un tratamiento dietético junto con el tratamiento farmacológico, destinado a disminuir los síntomas originados por la intolerancia a los disacáridos, para garantizar la máxima calidad de vida a los pacientes con NPC que están siendo tratados con miglustat y favorecer la tolerancia al mismo.

Según las guías (28) para pacientes que están siendo tratados con miglustat, es preciso un tratamiento dietético que se divide en diferentes fases:

- Fase I: Se aplica una dieta sin lactosa y muy baja en disacáridos para asegurar una buena tolerancia digestiva. La duración aproximada de esta fase será de un mes.



- Fase II: Si la tolerancia a la fase inicial es correcta y las deposiciones están estables se puede introducir más cantidad de disacáridos en forma de arroz, pasta, legumbre, pan, frutos secos...
- Fase III: Esta última fase se caracteriza por la inclusión de la lactosa.

Si en el curso del tratamiento y la dieta normal aparecieran diarreas o síntomas gastrointestinales, se iniciará de nuevo la dieta desde la primera fase.

Para su seguimiento se propone una tabla (Tabla 3) que aconseja o desaconseja el consumo de alimentos en función del contenido en hidratos de carbono, principalmente disacáridos, para garantizar se realice dieta de forma adecuada y facilitar su seguimiento.

Tabla 3: Lista de alimentos permitidos, limitados y desaconsejados para una dieta baja en disacáridos en pacientes en tratamiento con miglustat.

Grupo de alimentos	Permitidos	Limitados	Desaconsejados
Lácteos	Leche sin lactosa Quesos curados	Yogures naturales	Leche (cualquier tipo) Quesos frescos Postres lácteos
Carnes	Todos		Carnes procesadas, embutidos (pueden contener almidones)
Pescados	Todos		Pescados procesados (surimi)
Huevos	Todos		
Cereales		Arroz y pasta (limitar su aporte a raciones de 45g)	Cereales de desayuno, bollería, galletas...
Tubérculos		Se permite su consumo en pequeñas cantidades	
Legumbres		Se permite su consumo en pequeñas cantidades	
Frutas	Todas exceptuando las limitadas.	Plátano, melocotón, mango, mandarina	
Verduras	Calabaza, zanahoria, calabacín, judía verde, berenjena, cebolla cocida, champiñón	Lechuga, escarola, tomate, pimiento, espárragos, pepino endibias, espinacas, acelgas, brócoli, coliflor	
Bebidas	Café, té, agua (bebidas sin azúcares añadidos)		Bebidas azucaradas, zumos de frutas
Edulcorantes	Edulcorantes artificiales		Azúcar de mesa, miel...

Fuente: elaboración propia.

## **Análisis de la eficacia de la dieta en pacientes tratados con miglustat**

Los estudios que analizan la eficacia de miglustat mencionan la presencia de efectos adversos gastrointestinales, y en algunos de ellos se menciona como siguiendo una dieta baja en disacáridos se consigue revertir estos efectos en la mayoría de los casos.

Es por esto que se ha dirigido la búsqueda a ensayos que se centran en los efectos de una dieta baja en disacáridos para pacientes con miglustat.

### Estudio 1 (29)

Este estudio seleccionó a 29 pacientes que estaban siendo tratados con miglustat con el objetivo de comprobar qué interferencia podía tener miglustat con los hidratos de carbono.

Para ello se les administró tres dietas diferentes, una normal con suplementos nutricionales, una baja en lactosa y otra baja en disacáridos

Los resultados fueron:

- El 100% de los pacientes con una dieta normal padecieron diarrea, el 40% de ellos de forma severa y el 80% utilizaron Loperamida regularmente para controlar estos síntomas.
- En los pacientes con una dieta baja en lactosa, el 90% padecieron diarrea, el 16% de ellos de forma severa y, sólo el 47% utilizaron Loperamida regularmente.
- En los pacientes con una dieta baja en disacáridos, sólo el 60% padecieron diarrea, ninguno de ellos de forma severa y, sólo el 40% utilizaron Loperamida en una ocasión o en dosis muy pequeñas.

La conclusión que sacamos de este estudio es que la pérdida de peso y las molestias gastrointestinales pueden controlarse mediante un cambio en la dieta.

### Estudio 2 (26)

En otro estudio se analizaron dos casos de pacientes con NPC que precisaban alimentación por sonda, para los que se desarrolló una dieta basada en un producto libre de carbohidratos con glucosa agregada que cubría las necesidades dietéticas de los pacientes para su uso durante el tratamiento farmacológico con miglustat.

#### Caso 1

Se trata de una chica de 19 años, diagnosticada a los 10, momento en el que comenzó el tratamiento con miglustat. Antes de comenzar a administrarle la nutrición optimizada había sido imposible conseguir un aumento de peso debido a la sintomatología gastrointestinal. A los 14 años, cuando se le introdujo la dieta adaptada, comenzó a

experimentar un aumento de peso y una reducción de la sintomatología gastrointestinal. Al año de tratamiento se estabilizó el peso. Durante los años siguientes tuvo alguna recaída que se remedió mediante ajustes en la dieta. (Figura 12)

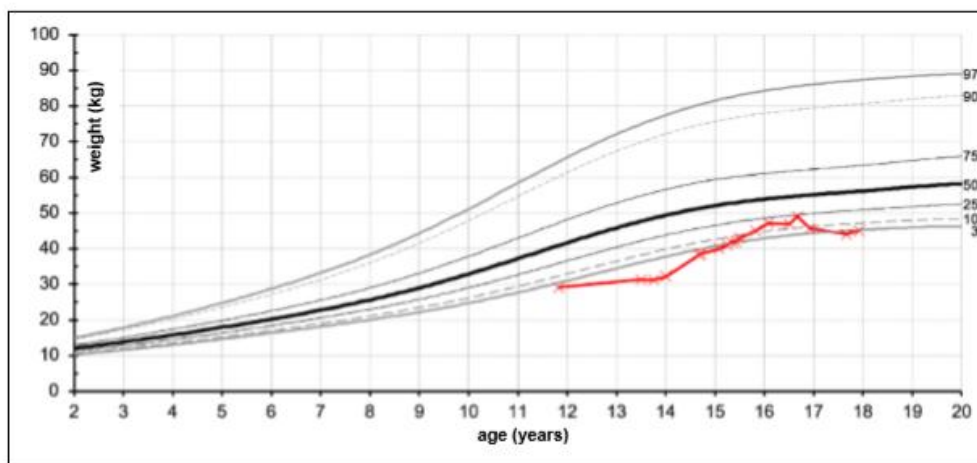


Figura 12: Evolución del peso de la paciente en seguimiento.

Fuente: Och U, Fisher T, Marquardt T. Dietary carbohydrate modification in Niemann-Pick Type C [Internet]. Ernahrungs-umschau.de. 2018 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <https://www.ernaehrungs-umschau.de/english-articles/13-03-2019-dietary-carbohydrate-modification-in-niemann-pick-type-c/>

## Caso 2

En este caso se trata de un varón de 6 meses, que fue diagnosticado a los 3 meses e inició el tratamiento con miglustat a los 4 meses. Gracias al diagnóstico precoz y la rápida implementación de la dieta libre de disacáridos, el peso se mantuvo estable por encima del percentil 3 durante todo el curso del tratamiento.

La fase crítica con heces líquidas se mantuvo corta gracias a la rápida intervención nutricional, y tan pronto como se inició esta dieta, no se produjo más diarrea.

La estabilización se mantuvo durante el resto del curso del tratamiento, y no se produjeron más síntomas gastrointestinales anormales, motivo por el que se permitió aumentar la dosis del fármaco.

El niño mostró un cuadro clínico equilibrado en general, especialmente en comparación con el período anterior a la intervención.

#### 5.4.7.2. Disfagia

Además de lo mencionado en el apartado anterior, la nutrición puede servir para tratar las complicaciones causadas por la enfermedad, como es el caso de la disfagia, y servir como herramienta para la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

A medida que avanza la sintomatología neurológica, la deglución se va haciendo más complicada (27) debido a la pérdida del tono muscular, por lo que la alimentación por vía oral puede llegar a resultar imposible siendo necesaria la administración de una alimentación artificial a través de la colocación de una sonda o una ostomía.

Para retrasar lo máximo posible la colocación de una sonda de alimentación artificial al mismo tiempo que se garanticen unos correctos estados de nutrición e hidratación, además de la seguridad, evitando así el riesgo de aspiración, es necesaria la administración de una dieta con textura adaptada para facilitar una correcta deglución.

La más apropiada para estos casos sería una dieta túrmix con textura pudding. Para esto es necesario tener en cuenta las siguientes pautas:

- La utilización de espesantes para alimentos líquidos y el agua puede facilitar la deglución.
- Administrar las comidas en forma de puré, triturando bien los alimentos evitando la presencia de dobles texturas.
- A veces es complicado que el paciente consiga cubrir sus requerimientos nutricionales con una alimentación a base de purés; por eso es interesante la utilización de productos de alimentación básica adaptada (ABA), que garantizan que el paciente ingiera una adecuada cantidad de energía, macronutrientes y micronutrientes, a la vez que presentan una textura que facilita la deglución.

## 6. DISCUSIÓN

A pesar de que existen ciertas terapias para la enfermedad, estas solo consiguen paliar la sintomatología, principalmente la neurológica, y retrasar el avance de la enfermedad, como es el caso de miglustat, pero todavía no hay cura para la enfermedad, pues actualmente no existe ninguna terapia capaz de revertir los daños causados por esta patología.

Todos los estudios incluidos en esta revisión que tenían por objetivo comprobar la eficacia del principio activo miglustat para la enfermedad de Niemann-Pick C, han demostrado que este se trata de un fármaco seguro, capaz de frenar el avance de la sintomatología neurológica.

El fármaco resultó ser eficaz aunque no en todos los casos, pues aquellos estudios que dividieron la muestra según la edad de inicio revelaron que cuanto más tarde se manifestaron los síntomas neurológicos, mejores resultados se obtenían en el tratamiento. Los pacientes de inicio infantil tardío, juvenil y adulto sí se vieron beneficiados, siendo los de inicio adulto los que mejores resultados obtuvieron, mientras que los pacientes de inicio infantil temprano en escasas ocasiones se vieron beneficiados por el tratamiento.

Es necesario realizar más estudios en pacientes de inicio infantil temprano, pues en ningún estudio con fármacos se ha obtenido buenos resultados y su esperanza de vida es escasa.

También se ha visto que aquellos pacientes que recibían el tratamiento con un corto intervalo de tiempo desde que presentaban las primeras manifestaciones neurológicas se vieron más beneficiados que aquellos en los que la afectación neurológica es más avanzada. Es por eso que quizá los pacientes con inicio infantil temprano no se ven beneficiados, pues en ellos la enfermedad progresa más rápidamente.

En cuanto a la seguridad, no se trata de un fármaco tóxico, pero en los estudios incluidos en esta revisión se han registrado efectos adversos, coincidiendo todos en la sintomatología gastrointestinal.

Puesto que se ha visto que miglustat está lejos de ser una cura para la enfermedad, sino que simplemente consigue retrasar su avance, se están buscando otras alternativas que sean capaces de eliminar el colesterol almacenado en los lisosomas. Con este enfoque, una alternativa muy prometedora que se ha encontrado es la ciclodextrina, pues se ha visto que es capaz de extraer el colesterol que se almacena en los lisosomas y estudios en ratones han demostrado que hasta duplica la vida útil de estos. Los ensayos en humanos han demostrado que la HP $\beta$ CD es relativamente segura y eficaz, siendo capaz de reducir la lesión cerebral en pacientes con NPC.

Estos resultados obtenidos en el tratamiento con ciclodextrina resultan muy alentadores y se podría considerar este fármaco como el de elección a lo hora de tratar la enfermedad, en lugar del miglustat, acercándonos a lo que podría ser una cura para esta enfermedad. Para esto se necesitan realizar más ensayos con ciclodextrina y realizar ensayos clínicos en el que se compare la eficacia de los dos fármacos en muestras similares.

En cuanto al tratamiento dietético para esta enfermedad cabe decir que la dieta no sirve como tratamiento único, sino como apoyo al tratamiento farmacológico mejorando su tolerancia y para solventar las complicaciones originadas por la propia enfermedad, lo que permite mejorar la calidad de vida del paciente.

Como ya se ha mencionado anteriormente, todos los estudios con miglustat mostraron que este fármaco producía como efecto secundario sintomatología gastrointestinal sobre todo al inicio del tratamiento, y uno de ellos afirmó que este efecto fue suprimido gracias a una dieta baja en disacáridos. Es por esto que la búsqueda se ha dirigido a comprobar el efecto de esta dieta en pacientes con miglustat. Los estudios revelaron que este fármaco competía con los disacáridos por las enzimas que los digieren, por lo que produce una intolerancia a estos, causante de la sintomatología gastrointestinal, lo que justifica la hipótesis de que una dieta baja en disacáridos podría resultar beneficiosa para el tratamiento. Los estudios incluidos en esta revisión que tenían por objetivo demostrar la eficacia de esta dieta, evidenciaron que ésta es útil para revertir los síntomas (el caso de la joven de 19 años), o para evitar que estos aparezcan si esta se administra al mismo tiempo que se comienza con el tratamiento (el caso del niño de 6 meses), evitando la pérdida de peso de los pacientes, secundaria a la intolerancia producida.

La enfermedad de Niemann-Pick C es una enfermedad rara que actualmente no tiene cura y su sintomatología puede variar mucho de un paciente a otro, por lo que habrá que tratar la enfermedad de forma individual en cada paciente con un equipo multidisciplinar en el que la figura del dietista nutricionista tiene un papel importante.

## 7. CONCLUSIONES

1. La edad de diagnóstico y de aparición de la sintomatología neurológica determinan la supervivencia del paciente, pues se ha observado que cuanto más tarde aparezcan los síntomas neurológicos, mayor es la esperanza de vida del paciente con enfermedad de Niemann-Pick C.
2. El principio activo miglustat puede mejorar o estabilizar la progresión de la enfermedad neurológica en pacientes pediátricos con NPC, particularmente en aquellos con formas de inicio tardío infantil y juvenil. En pacientes de inicio temprano no se ha observado mejora en el progreso de la enfermedad con este tratamiento.
3. Un diagnóstico y tratamiento tempranos son importantes para beneficiarse de la terapia con miglustat.
4. Miglustat es eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad, pero no es capaz de movilizar la acumulación de colesterol intracelular causante de toda la sintomatología, por lo que es necesario investigar acerca de nuevas terapias.
5. Estudios han demostrado que el tratamiento con HP $\beta$ CD es capaz de liberar el colesterol atrapado en los lisosomas en las células deficientes en NPC1, y es eficaz a la hora de reducir la lesión cerebral, por lo que se podría considerar como posible tratamiento a la enfermedad.
6. La medicación, que es importante en el tratamiento, trae efectos secundarios (diarrea, flatulencia...) que pueden minimizarse con una dieta adecuada (dieta baja en disacáridos). Es por esto que la administración de esta dieta aumenta la tolerancia al fármaco, evitando que este tenga que ser retirado a causa de los efectos adversos, incluso permitiendo, en caso de que fuese necesario, aumentar la dosis de este.
7. Además de mejorar la tolerancia al tratamiento farmacológico, se pueden utilizar los conocimientos en dietoterapia para solventar trastornos producidos por la propia enfermedad, como es el caso de la disfagia.
8. Para el tratamiento de esta enfermedad es necesario un equipo multidisciplinar en el que debe estar incluida la figura del dietista-nutricionista.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Feduchi Canosa E. Bioquímica. 2nd ed. Madrid: Médica Panamericana; 2015.
2. Schulze H, Sandhoff K. Lysosomal Lipid Storage Diseases. CSH Perspect [Internet]. 2011 [citado 17 June 2019]; 3(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098676/>
3. M. Thelen A, Zoncu R. Emerging roles for the lysosome in lipid metabolism. Trends Cell Biol [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 27(11):833-850. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653458/>
4. Villamandos D, Santos-Lozano A. Enfermedad de Niemann-Pick: un enfoque global. SciELO [Internet]. 2014 [citado 17 June 2019]; 8(2). Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1988-348X2014000200003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2014000200003)
5. Aguisanda F, Thorne N, Zheng W. Targeting Wolman Disease and Cholesteryl Ester Storage Disease: Disease Pathogenesis and Therapeutic Development. Curr Chem Genom Transl Med [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 11:1-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362971/>
6. Schuchman E, Desnick R. Types A and B Niemann-Pick Disease. Mol Genet Metab [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 120(1-2):27-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347465/>
7. Arends M, Wanner C, Hughes D, Metha A, Oder D, Watkinson, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 28(5):1631-1641. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407735/>
8. NPC1 NPC intracellular cholesterol transporter 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [citado 2 June 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4864>
9. npc2 - Gene - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2019 [citado 2 June 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=npc2>



10. Pérez J. Enfermedad de Niemann-Pick C. Siete Días Médicos [Internet]. 2013 [citado 17 June 2019]; Disponible en: <http://www.sietediasmedicos.com/usuario/item/1583-enfermedad-de-niemann-pick-c#.XPRIvfZuLIU>
11. Luo J, Yang H, Song B. Routes and mechanisms of post-endosomal cholesterol trafficking: A story that never ends. Traffic [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 18(4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tra.12471>
12. Infante R, Wang M, Radhakrishnan A, Kwon H, Brown M, Goldstein J. NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes. Proc Natl Sci U S A [Internet]. 2008 [citado 17 June 2019]; 105(40):15287-15292. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563079/>
13. Vance J, Karten B. Niemann-Pick C disease and mobilization of lysosomal cholesterol by cyclodextrin. J Lipid Res [Internet]. 2014 [citado 17 June 2019]; 55(8):1609-1621. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4109756/>
14. Newton J, Milstien S, Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis. Adv Biol Regul [Internet]. 2018 [citado 17 June 2019]; 70:82-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327306/>
15. Pineda M, Walterfang M, Patterson M. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2018 [citado 17 June 2019]; 13:140. Disponibl en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6094874/>
16. Alobaidy H. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Niemann-Pick Disease Type C in Children: A Guide to Early Diagnosis for the General Pediatrician. Int J Pediatr [Internet]. 2015 [citado 17 June 2019]; 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4345273/>
17. Vainer M. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2010 [citado 17 June 2019]; 5. Disponible en: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-16>
18. Papandreu A, Gissen P. Diagnostic workup and management of patients with suspected Niemann-Pick type C disease. Ther Adv Neurol Disord [Internet]. 2016 [citado 17 June 2019]; 9(3):216-229. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4811014/>

19. Pineda M. Uso de probióticos como estrategia para mejorar la tolerabilidad a Miglustat [Internet]. Fnp.es. 2013 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <http://www.fnp.es/wp/wp-content/uploads/cuidado-gastrointestinal-tratamiento-con-Miglustat.pdf>
20. Patterson M, Vecchio D, Prady H, Abel L. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet* [Internet]. 2017 [citado 17 June 2019]; 6(9):765-772. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(07\)70194-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(07)70194-1/fulltext)
21. Héron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2012 [citado 17 June 2019]; 7:36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465012/>
22. Fecarotta S, Romano A, Della Casa R, Del Giudice E, Bruschini D, Mansi G, et al. Long term follow-up to evaluate the efficacy of miglustat treatment in Italian patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 [citado 17 June 2019]; 10:22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4359492/>
23. Patterson M, Mengel E, Vanier M, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2015 [citado 17 June 2019]; 10:65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462071/>
24. Ottinger E, Kao M, Carrillo-Carrasco N, Yanjanin N, Kanakatti Shankar R, Janssen M. Collaborative Development of 2-Hydroxypropyl- $\beta$ -Cyclodextrin for the Treatment of Niemann-Pick Type C1 Disease. *Curr Top Med Chem* [Internet]. 2014 [citado 17 June 2019]; 14(3):330-339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4048128/>
25. Ory D, Ottinger E. Intrathecal 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin decreases neurological disease progression in Niemann-Pick Disease, type C1: an ad-hoc analysis of a non-randomized, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* [Internet].; . 2017 [citado 16 June 2019]. **390: 1758–68** Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176479/>

26. Och U, Fisher T, Marquardt T. Dietary carbohydrate modification in Niemann-Pick Type C [Internet]. Ernahrungs-umschau.de. 2018 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <https://www.ernaehrungs-umschau.de/english-articles/13-03-2019-dietary-carbohydrate-modification-in-niemann-pick-type-c/>
27. Santos C, Gonçalves S. Feeding for Patients with Neurodegenerative Disorders as a Focus on Niemann Type C Pick Disease (Npd) [Internet]. Crimsonpublishers.com. 2018 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <https://crimsonpublishers.com/ntnf/pdf/NTNF.000535.pdf>
28. Recomendaciones alimentarias para pacientes tratados con miglustat [Internet]. Aefegaucher.es. 2019 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <http://www.aefegaucher.es/datosnuevos/DietaZavescaBELLVITGE.pdf>
29. Champion H. DIETA EN PACIENTES CON ZAVESCA [Internet]. ANPF.ES. 2011 [citado 3 June 2019]. Disponible en: <https://anpf.es/anpfes-10/>