

VERSIÓN CLÍNICA

2018

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MULTIDISCIPLINAR ESPAÑOLA
SOBRE ENFERMEDAD DE ANDERSON-FABRY

entidad de
utilidad pública 
feder
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS


semFYC
Sociedad Española de Medicina
de Familia y Comunitaria


Fundación Enebro

Autores: Enrique Calderón Sandubete¹; Eduardo Briones Pérez de la Blanca²; Carlos Alonso Ortiz del Río³, Rafael Santamaría Olmo⁴, Manuel López Mendoza⁵, Montserrat Barcos Martínez⁶, Celedonio Márquez Infante⁷ e Ignacio Marín León⁸ en nombre del Grupo Guía Española Multidisciplinar de Enfermedad de Fabry*

* Otros miembros del equipo elaborador son: Panel de expertos: Posada de la Paz M. (INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES RARAS DEL I.S.C.III) ; Giraldo Castellano P. (CENTRO DE INVESTIGACION BIOMEDICA EN RED, CIBERERER); Cruz Villalba J (FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES RARAS, FEDER). Gimeno Blanes JR. (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, SEC); Guillén-Navarro E.(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GENÉTICA CLÍNICA Y DISMORFOLOGÍAS, SEGCD): Latre Martínez P, (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE FAMILIA Y COMUNITARIA, SemFYC); López Rodríguez M.(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA, SEMI); Ortiz Arduán A (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA, S.E.N.); Documentalista: José María Carrión Pérez

1) Unidad de Medicina Interna Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. CIBERESP; 2) Salud Pública. Distrito Sevilla, CIBERESP; 3) Unidad de Medicina Interna Hospital Universitario Valme; Sevilla; 4) Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; 5) Unidad de Nefrología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, 6) Unidad de Análisis Clínico, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; 7) Unidad de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; 8) Fundación Enebro, Sevilla, España.

Potenciales Conflictos de Interés:

La Guía Multidisciplinar española sobre la enfermedad de Fabry ha sido financiada por la Fundación Enebro, con fondos de su programa 2-2016 a los que ha contribuido Sanofi-Genzyme. El contenido y recomendaciones del presente documento se han elaborado con las opiniones de sus autores, sin interferencias ni de la institución promotora, Fundación Enebro, ni de los contribuyentes a su financiación. Laboratorios Sanofi-Genzyme no ha participado en ninguna de las fases del diseño, toma de decisiones, elaboración del material, análisis de la bibliografía, selección de los miembros del panel, dinámica del mismo, ni elaboración del informe de consenso final. Todos los autores han realizado una declaración de potenciales conflictos de intereses, que se muestran en la versión completa del documento.

Sociedades Colaboradoras que avalan la Guía Española Multidisciplinar de Enfermedad de Fabry

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER)

Asociación Pacientes Mucopolisacaridosis- Lisosomales (MPS-Lisosomales)

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC)

LA GUÍA ES DE DISTRIBUCIÓN LIBRE, SE RUEGA SU MÁXIMA DIFUSIÓN

Imagen de portada: Juan Genovés. Multitud © Juan Genovés, VEGAP, Madrid, 2018.



INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

La enfermedad de Anderson-Fabry o enfermedad de Fabry (OMIM 301500) es una enfermedad de depósito lisosomal causada por un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, en el que una mutación en el gen *GLA* produce un déficit total o parcial de la enzima α -galactosidasa A (AGAL). El gen, del que hasta ahora se han descrito más de 750 variantes, se localiza en el brazo largo del cromosoma X (Xq22.1). El déficit de la enzima da lugar a la alteración de la degradación de los glucoesfingolípidos de las membranas celulares, con el consiguiente acúmulo intracelular de globotriaosilceramida (Gb3) y otros lípidos complejos en los lisosomas de las células del endotelio vascular, y en órganos como el riñón, el corazón o el sistema nervioso (A1). Este acúmulo de Gb-3 y el daño tisular asociado explica las manifestaciones clínicas de la enfermedad que se observan predominantemente en varones. Las mujeres heterocigotas inicialmente se consideraron sólo portadoras de la variante genética, sin padecer la enfermedad. Sin embargo, hoy está claro que pueden padecerla, ya que debido al fenómeno de inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X (efecto Lyon) pueden tener déficit de AGAL y presentar manifestaciones clínicas de expresividad variable de la enfermedad (A2).

Se considera que la enfermedad de Fabry es la segunda enfermedad de depósito lisosomal más frecuente tras la enfermedad de Gaucher. La enfermedad de Fabry es una entidad compleja en la que pueden afectarse múltiples órganos y sistemas (piel, corazón, riñones, aparato digestivo, ojos, oídos, sistema nervioso) variando de unos casos a otros y en el tiempo. Se estima que existe un retraso medio en el diagnóstico de los pacientes con enfermedad de Fabry desde que comienzan sus síntomas de 15-20 años (A3) y que las complicaciones renales, cardíacas y cerebrovasculares pueden acortar la esperanza de vida de los sujetos que la padecen entre 10 y 20 años (A4). La multiplicidad de órganos afectados y la heterogeneidad con diferencias de expresión entre individuos portadores de la misma variante genética e incluso dentro de la misma familia, suponen elementos que dificultan su diagnóstico.

El perfil más habitual de las manifestaciones del fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry pueden observarse en la infancia y la adolescencia por la presencia de neuropatía dolorosa (acroparestesias, dolor crónico, acrodinia), lesiones cutáneas y anaxiales (angioqueratomas, anhidrosis) y episodios de fiebre recurrente irregular. En la edad adulta es cuando se manifiestan las alteraciones viscerales más importantes. El riñón suele ser el primer órgano afectado con la presencia de proteinuria, hematuria, HTA e insuficiencia renal en los estadios finales. La afectación cardíaca suele manifestarse por arritmias, alteraciones de conducción, hipertrofia ventricular izquierda, y la neurológica por accidentes isquémicos transitorios, ictus o crisis epilépticas. El dolor abdominal, las diarreas o la malabsorción son manifestaciones de la afectación del aparato digestivo. En el aparato locomotor pueden aparecer entesopatías, artropatía interfalángica distal o necrosis avascular ósea. Los órganos sensoriales también pueden verse afectados apareciendo vértigos, hipoacusia, acúfenos o cataratas subcapsulares (A3).

La gran variabilidad en la expresión clínica de la enfermedad de Fabry, las dificultades para su diagnóstico y la disponibilidad actualmente de varias alternativas para su tratamiento suponen un gran reto para los profesionales que atienden a pacientes con esta enfermedad (A5). Ello justifica la realización de una guía de práctica clínica basada en la evidencia que pueda ayudarles en la toma de decisiones para el manejo de estos pacientes, y que suponga un avance tanto en rigor como en contenido respecto a los documentos de consensos disponibles.

MÉTODOS

Se constituyó en España por parte de la Fundación Enebro un grupo de trabajo con representación de sociedades científicas, pacientes y médicos con experiencia en la enfermedad, junto a expertos en el desarrollo de guías clínicas, con el objetivo de establecer un conjunto de recomendaciones basadas en la evidencia científica acerca de la sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry (EF).



La guía se ha elaborado siguiendo los pasos del manual de elaboración de GPC del Sistema Nacional de Salud español (A6) y la utilización del sistema GRADE (A7), para la evaluación de la calidad de la evidencia y la elaboración de las recomendaciones, en cuyos pasos se ha incorporado la perspectiva de los pacientes tal como recomienda la escala AGREE-II (A8), y de la perspectiva de la comorbilidad a la patología índice, siguiendo las indicaciones de los consensos más recientes sobre GPC en patologías crónicas (A9). La guía también se ajusta en la evaluación de la calidad de la evidencia a las indicaciones del Consorcio para las mejores prácticas en enfermedades raras (A10).

En la evaluación de la calidad de la evidencia se han tomado como referencia para juzgar su relevancia, los desenlaces en salud más aceptables para los pacientes, Ello se definió por consenso del grupo elaborador, concretando por orden de importancia los 6 siguientes: supervivencia, dolor, autonomía para actividades instrumentadas de la vida diaria y profesional, tiempo sin diálisis ni enfermedad renal avanzada, tiempo sin limitación de la movilidad (por ictus o disnea grado III) y frecuentación hospitalaria.

El panel de expertos que definió las recomendaciones se seleccionó a propuesta de sus respectivas organizaciones. El consenso se identificó mediante un proceso RAND-Delphi en dos rondas, la última presencial, y votación anónima (A11).

La GPC una vez finalizada ha seguido un proceso de revisión externa por parte de las Sociedades Científicas, la Federación Española de Enfermedades Raras y la industria farmacéutica con intereses en el campo de las enfermedades lisosomales. Todas ellas han podido realizar las sugerencias que les han parecido oportunas, que han sido consideradas en el documento final a juicio de los autores. Sin modificación sustancial de las recomendaciones previamente consensuadas por el panel de expertos

La guía se organiza en 9 capítulos que abordan sucesivos pasos del manejo de la enfermedad y responde a 32 preguntas clínicas mediante 95 recomendaciones, que facilitan su consulta de modo independiente.

La presente GPC pretende ser una referencia que contribuya a mejorar la calidad de la atención a los pacientes con EF, definiendo las actuaciones de despistaje, diagnóstico, la relación genotipo / fenotipo y el manejo terapéutico, así como reducir la variabilidad existente entre los profesionales. Además al estar organizada en torno a preguntas clínicas específicas, presenta un formato que facilita su actualización permanente incorporando las novedades que pudieran modificar las recomendaciones actuales. Existe una versión ampliada de la metodología del proceso de elaboración y demás anexos de la guía, disponible en la web de la Revista Clínica Española <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.09.017>;

La guía se presenta en 4 formatos, el presente con la información clínica en formato publicación científica, una abreviada que incluye sólo las preguntas y recomendaciones, una versión para pacientes y por último una versión completa que incluye el conjunto de anexos y detalla la información metodológica y el proceso de desarrollo, incluida en el repositorio de Guías del SNS <http://portal.guiasalud.es>.

REFERENCIAS DE LA INTRODUCCIÓN

- A1: Olivera-González S, et al. Fisiopatología de la enfermedad de Fabry. Rev Clin Esp 2018; 218 (1): 22-28.
- A2: Germain DP. Fabry Disease. Orphanet J Rare Dis 2010; 5:30.
- A3: Ferreira CR, Gahl WA. Lysosomal storage diseases. Transl Sci Rare Dis. 2017; 2 (1-2):1-71.
- A4: Ortiz A, Sánchez-Niño MA. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Med Clin 2017; 148 (3): 132-8.
- A5: Barbado Hernández FJ. Introducción. La enfermedad de Fabry como modelo de enfermedad multisistémica. Rev Clin Esp 2006; 206 (n. extra 2): 1-4.
- A6: Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2016. (Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS No 2016/01) [consultado 24/02/2017]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>.
- A7: Andrews JC, Schlunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Alonso-Coello P et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013. 66: 726-35.
- A8: Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica [Internet]. Traducción a cargo de GuíaSalud. TheAgreeResearch Trust; 2009 [consultado 16/09/2015]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guías_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf.
- A9: Rotaeche R, Bernabeu M, Marín I, Ollero M, Rico M, Román P. Abordaje de la Comorbilidad y la pluripatología, En: Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico [Internet]. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-IACS; 2016. (Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS No 2016/01) [consultado 24/02/2016]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>.
- A10: Sejersen T and The RARE Best Practices Consortium. Methodology for production of best practice guidelines for rare diseases . RARE DISEASES AND ORPHAN DRUGS 2014, 1: 10-19.
- A11: Fitch K, Bernstein S, Aguilar MD, et al (Eds.). En: The RAND/UCLA appropriateness method user's manual. RAND Health Santa Monica, 2001.



CAPÍTULO 1. CRIBADO ANTE CASO INCIDENTE FAMILIAR

P.1 ¿Cuál es la efectividad y rendimiento del cribado familiar ante un caso incidente de enfermedad de Fabry?

CALIDAD BAJA

Varios estudios descriptivos han presentado los resultados de familiares afectados de enfermedad de Fabry (EF), identificados tras un nuevo paciente diagnosticado y sobre la aparición de diferentes tipos de variantes patogénicas o mutaciones. Estos estudios presentan gran variabilidad en el tipo de variantes patogénicas encontradas, lo que muestra la gran heterogeneidad molecular de esta enfermedad.

El número de familiares afectados varía entre 1,5 y 5 por cada probando.

Un estudio en familiares de probandos en centros de enfermedades lisosomales de EE.UU. encuentra que, en promedio, hay 5 miembros de la familia con diagnóstico de enfermedad de Fabry (EF) por cada probando (1). El 60 % de los familiares afectados fueron mujeres.

En otro estudio realizado en 4 familias se pone de manifiesto la variabilidad de la agrupación de casos y de la expresión fenotípica, variando de 1 a 6 los casos diagnosticados a partir de un probando con grandes diferencias en las ramas familiares (2).

Un estudio realizado en pacientes en hemodiálisis a los cuales se les realiza cribado de Fabry, analizó a 66 familiares de los 11 casos nuevos identificados entre los que identificó 23 nuevos pacientes, que incluían variantes de significado incierto (VUS) (prevalencia: 34,9 %, dos casos en familiares por cada probando) (3).

La Guía Interdisciplinar para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry (4) recomienda que siempre se realice un análisis del árbol genealógico y una anamnesis familiar detallada. Esta recomendación se fundamenta en la Clinical Utility Gene Card (5), incluyendo la recomendación de pruebas a realizar: en los hombres con formas atenuadas el diagnóstico debe confirmarse con el análisis de variantes patogénicas. En las mujeres, la actividad de alfa-galactosidasa A puede ser normal por lo que deben realizarse pruebas genéticas, identificando variantes causales.

El Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry de la Fundación GETER (6) considera que se debe ofrecer la realización de un estudio clínico, bioquímico y genético a los familiares de todo caso nuevo diagnosticado, así como la posibilidad de efectuar un diagnóstico prenatal, si procediese.

RECOMENDACIONES

P.1 ¿Cuál es la efectividad y rendimiento del cribado familiar ante un caso incidente de enfermedad de Fabry?

BUENAS PRÁCTICAS REC 1.1: Se **recomienda** que se realice un árbol genealógico completo, que comprenda al menos tres generaciones.

BUENAS PRÁCTICAS REC 1.2: Se **recomienda** ofrecer a los familiares de un caso nuevo de EF diagnosticado la posibilidad de someterse a pruebas de cribado y recibir asesoramiento genético por parte de un médico cualificado para ello. Se deben ofertar las pruebas clínicas, bioquímicas y genéticas. El asesoramiento debe realizarse al menos antes del análisis genético y tras el mismo para la notificación de los resultados; así como permitir un tiempo de reflexión adecuado entre el primer asesoramiento genético y la extracción de sangre.



CAPÍTULO 2. DESPISTAJE INDIVIDUAL ANTE CASO SOSPECHOSO, SIN ANTECEDENTES FAMILIARES CONOCIDOS

P.2 ¿Cuáles son los síntomas y datos paraclínicos de presentación más frecuente que deben hacer sospechar en un paciente la enfermedad de Fabry?

Hay abundantes estudios de series de casos o transversales en registros de moderada calidad que recogen los síntomas de los pacientes con EF al diagnóstico de la misma y siempre antes del inicio de la terapia de reposición enzimática (TRE), lo cual permite definir un cuadro sindrómico en el que aumentar la probabilidad pre-prueba de EF. En general en la mujer los síntomas de sospecha son alteraciones tempranas neurológicas (accidente vasculo cerebral, AVC) o cardiacas (palpitaciones, síncope, bloqueo aurículo ventricular BAV), o hipertrofia ventricular izquierda (HVI), así como síntomas digestivos, proteinuria y alteraciones oculares, mientras que en el hombre son la presencia de angioqueratoma, dolor neuropático, proteinuria, molestias digestivas, intolerancia al frío/calor y dishidrosis.

CALIDAD MEDIA

La frecuencia de presentación de síntomas y signos se puede calcular combinando datos de varios estudios (7)(8)(9)(10)(11) que incluyen los registros Fabry (RF) y Fabry Outcomes Survey (FOS), y muestran la presencia de más de un síntoma / signo en prácticamente todos los pacientes. Datos que se muestran en la tabla 2.1 separando Hombres/Mujeres y edad media de aparición de los síntomas.

Tabla 2.1: Frecuencia de síntomas en series de pacientes (7-11)

Síntoma	Hombre (h) N/ muestra (%)	Mujer (m) N/ muestra	R Relativo h/m	Edad aparición (Años-h/m)
Angioqueratoma	736/1692 (44%)	336/1606 (20,93%)	2,17	9
Afectación Ocular	367/734 (50%)	359/797 (45%)	1,11	
Dolor Neuropático	1107/1692(65,4%)	770/1606 (47,93%)	1,36	8/9
Intolerancia frío/calor Anhidrosis	470/734 (64%)	239/797 (30%)	2,13	9/17
Manifestaciones Digestivas	182/956 (19%)	105/809 (13%)	1,72	8 /14
Proteinuria	433/734 (59%)	255/797 (32%)	1,83	20/28
HVI	614/1692 (36,3%)	472/1696 (27,8%)	1,31	41 (5-76)/ 47 (14-78)
Insuficiencia Renal	124 /956 (13%)	16/809 (2%)	6,5	38 (19-79) / 38(17-59)
AVCA	67/956 (7%)	40/809 (5%)	1,4	38(18-80)/ 43(19-67)

(N/n: número de pacientes afectados/ total de la muestra, H: Hombre; M: Mujer, R: Riesgo, HVI: hipertrofia ventricular izquierda del corazón, AVCA: Accidente vasculo cerebral agudo).

CALIDAD BAJA Si nos centramos en datos de síntomas en adultos, 3 artículos abordan la frecuencia de síntomas en series moderadamente grandes de un solo país (8)(12)(13) con frecuencias de síntomas muy similares a las combinadas que se presentan en la tabla. 2.1.

CALIDAD MEDIA En un estudio realizado en tres centros de excelencia europeos (10) donde se calcularon agrupados por fenotipo y sexo los riesgos relativos de afectación de órganos vitales (corazón, SNC y riñón) en una cohorte de 499 pacientes con EF, contabilizaron sólo los eventos registrados antes de la primera visita. Se observaron diferencias significativas por fenotipo y sexo en la frecuencia de eventos, excepto en los fenotipos tardíos entre hombres y mujeres (Tabla 2.2). Lo que sugiere que los sujetos oligo sintomáticos tampoco se pueden excluir de la sospecha de EF.

Tabla 2.2: Afectación de órganos vitales (10)

Comparación	Evento Cardíaco RR (IC 95%)	Evento Renal RR (IC 95%)
H-CLÁSICO vs H-TARDÍO	5,16 (2,22-12,04)	ERC-5: 9,24 (1,73-49,45) ERC-3: 3,38 (1,6- 8,2)
M-CLÁSICO vs M-TARDÍO	2,34 (0,95-5,76)	2,27 (0,21-25,13)
CLÁSICO H vs M	4,98 (2,13-11,62)	9,07 (1,98-42,56)
TARDÍO H vs M	2,26 (1,02-5,02)	1,24 (0,2-25,72)

(RR: Riesgo Relativo; H: Hombre; M: Mujer; VS: frente a; IC: intervalo de confianza; ERC-5; enfermedad renal crónica estadio 5)

CONSENSO Una guía de práctica clínica establece la información estructurada que debe recogerse en los casos de sospecha clínica por los antecedentes personales y familiares y cuando considerar la EF como posibilidad diagnóstica (14).

Propone iniciar pruebas a todo paciente que tenga:

1. Una historia familiar de EF, o bien
2. *Córnea verticillata*

También debe examinarse los pacientes que presenten dos o más de las siguientes situaciones:

1. Anhidrosis o hipohidrosis, sudoración disminuida
2. Angioqueratomas
3. Acroparestesias
4. Historia personal o familiar de insuficiencia renal
5. Historia personal o familiar de intolerancia al ejercicio, al calor o al frío
6. Hipertrofia cardíaca no explicada con transmisión esporádica o no-autosómica

En estos pacientes proponen plantearse las pruebas diagnósticas adecuadas a cada situación, dependiendo de la forma de EF que se sospeche y del sexo. Este proceso es complejo dado que la EF puede ser muy variable en sus formas de expresión clínica, con grandes diferencias entre hombres y mujeres y sus variantes genéticas, por lo que es necesario definir criterios para iniciar el proceso diagnóstico lo más ajustados posible, como se recoge en el capítulo 3 de confirmación diagnóstica.

RECOMENDACIONES

P.2 ¿Cuáles son los síntomas y datos paraclínicos de presentación más frecuentes que deben hacer sospechar en un paciente la enfermedad de Fabry?

- FUERTE** **REC 2.1:** Se **recomienda** descartar la presencia de enfermedad de Fabry ante la asociación, sobre todo en edades tempranas, de síntomas como acrodinia, intolerancia al frío/calor, anhidrosis y angioqueratomas en tronco, o la presencia de proteinuria o córnea *verticillata*.
-
- FUERTE** **REC 2.2:** Se **recomienda** descartar la presencia de enfermedad de Fabry en pacientes (hombres o mujeres) con alteraciones cardíacas (HVI, alteraciones de la conducción), insuficiencia renal o albuminuria sin otra causa etiológica, sobre todo si aparecen conjuntamente, o en menores de 55 años que hayan sufrido un ictus criptogénico.
-
- DÉBIL** **REC 2.3:** Se **sugiere** descartar la presencia de enfermedad de Fabry de fenotipo tardío en hombres de mediana edad y en mujeres de cualquier edad, que sin afectación cardíaca o renal previa, presenten una clínica sugestiva de enfermedad de Fabry (dolor neuropático, alteraciones digestivas), aún sin la presencia de signos característicos (córnea *verticillata* o angioqueratomas), si no se encuentra otra etiología más prevalente que justifique los síntomas del paciente.
-

CAPÍTULO 3. DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y ENZIMÁTICO

Preguntas a responder:

P.3.1.1 ¿Qué pruebas deben realizarse para la identificación de enfermedad de Fabry en pacientes con patología cardíaca, neurológica o renal?

P.3.1.2 ¿Qué pruebas y criterios deben utilizarse para la confirmación diagnóstica de enfermedad de Fabry?

P.3.2.1 En sujetos con diagnóstico probable de enfermedad de Fabry ¿cuál es el rendimiento del estudio de depósitos histológico en hombres/mujeres?

P.3.2.2 ¿En qué situaciones clínicas es necesaria la comprobación de depósito tisular de Gb3 mediante biopsia para la confirmación diagnóstica?

P.3.3 ¿Cuál es el valor diagnóstico para la enfermedad de Fabry de la detección de Gb3 en orina o sangre en hombres/mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?

P.3.4 ¿Cuál es el valor diagnóstico para la enfermedad de Fabry de la detección de Liso-Gb3 en orina o en sangre en hombres/mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?

P.3.1.1 ¿Qué pruebas deben realizarse para la identificación de enfermedad de Fabry en pacientes con patología cardíaca, neurológica o renal?

Un gran número de estudios abordan la prevalencia de EF en pacientes con **ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**, incluyendo diferentes estadios, además de algunos realizados en pacientes trasplantados renales. Los estudios muestran gran heterogeneidad en cuanto a los métodos diagnósticos y la secuencia de pruebas empleados, así como en su calidad metodológica, como se muestra en la tabla 3.1 adjunta. Ha de tenerse en cuenta que muchas de las poblaciones en los estudios referenciados incluyen sujetos con variantes de significado incierto, que no padecen la enfermedad, por lo que los resultados de los estudios de cribado hay que tomarlos en muchos casos con precaución.

CALIDAD MEDIA

También se han publicado 2 revisiones sistemáticas sobre estudios de cribado en poblaciones de riesgo. En una de ellas con estudios publicados hasta 2009 (15) se obtuvo una prevalencia promedio cuando se realiza cribado de EF en pacientes en hemodiálisis de 0,33 % hombres (sobre 7.182 pacientes en 12 estudios) y 0,10 % en mujeres (sobre 4.179 pacientes en 6 estudios). Se excluyeron los pacientes en los que no se realiza estudio genético después de resultado positivo en el cribado mediante la medición de la actividad de alfa galactosidasa A (AGAL). Sin embargo, no se obtuvieron datos sobre los diagnósticos definitivos ni sobre el significado clínico de algunas variantes genéticas, aunque sí se contempla confirmación diagnóstica en todos los estudios mediante estudio genético. Cabe señalar que según esta revisión, cuando se utiliza cribado en gota seca (GSC) como método de cribado el porcentaje de falsos positivos supera el 50 %.

En esta revisión se estimó un porcentaje global de falsos positivos con la aproximación secuencial de 1.84 % (0,30 % - 3,38 %) en hombres y 2.5 % (0,96 % - 4,06 %) en mujeres. Este cálculo de fal-

Los positivos se realiza sobre el total de sujetos estudiados, aunque sería más correcto expresarlo como la proporción de falsos positivos del total de positivos para estimar el valor predictivo positivo (VPP) de la prueba. En algunos estudios el VPP se sitúa por encima del 90 %. Por otra parte, en mujeres pueden darse más de un tercio de falsos negativos si se usa sólo la actividad enzimática debido a las variaciones en la forma de presentación clínica.

CALIDAD MEDIA

En otra revisión sistemática también se recopilaron los estudios de cribado en distintas poblaciones (16). La mayoría utilizaron la actividad enzimática (en GSC; leucocito o plasma) como prueba de cribado y los valores umbrales fueron muy diversos (para hombres oscilaron entre el 10–55 % de la media de referencia y hasta el 80 % en las mujeres). La prevalencia global de resultados positivos para cualquier variante *GLA* fue de 0,62%, mientras que la prevalencia de diagnóstico definitivo de EF fue de 0,12 %.

Según esta revisión sistemática sólo un 19 % de los identificados por el cribado padecen formas clásicas de EF, mientras que el 81 % restante son portadores de variantes de significado incierto - VUS (que aún se desconoce su patogenicidad, por no estar descritas o desconocerse su efecto en la proteína) o neutras en el *gen GLA* (48,3 %) o bien presentan otras formas con información insuficiente para ser clasificados adecuadamente (32,8 %). Estos individuos pueden tener variantes *GLA* que conducen a un fenotipo atenuado (formas de EF no-clásicas o de comienzo tardío), pero también pueden tener formas neutras que no causan enfermedad. Por tanto, el riesgo de errores diagnósticos en los programas de cribado mediante la cuantificación enzimática es considerable, y debe tenerse en cuenta que pueden causar un estrés considerable a los pacientes y sus familias, además de la posibilidad de iniciar tratamientos innecesarios (17).

Ha de tenerse en cuenta que en los estudios de validación de los test de medición de actividad enzimática, usando como umbral un valor de actividad 40 % inferior a los del grupo control, la especificidad de la GSC fue del 100 % y sensibilidad del 82 % (100 % en hombres y sólo el 66 % en mujeres). Concluyendo que en mujeres puede haber un 34 % de discrepancias, por baja actividad enzimática en leucocitos no detectada por la GSC, dando lugar a falsos negativos (18).

Tabla 3.1: Resumen de estudios de cribado de enfermedad de Fabry

Autor, año, país	Método laboratorio	Características de los pacientes	Nº total y nº casos nuevos detectados	Prevalencia (%)
Tanaka 2005 Japón (19)	Actividad α -Gal A en plasma, si positivo en leucocitos y si positivo genotipado	Hombres y mujeres en hemodiálisis	N: 696. 5 casos (3 se conocían, 2 identificados pero GVUS?)	0,7 %
Ichinose 2005 Japón (20)	Actividad en plasma de α -Gal A < 2 DE de la media, leucocitos y análisis de mutaciones	Hombres enfermedad renal crónica	N: 450 hombres, n: 1 caso	0,22 %
Kleinert J 2009 Austria (21)	GCS y α -Gal A en leucocitos + mutaciones	65 % de la población total de trasplantados renales	N: 1306 n: 2 casos nuevos identificados	0,15 %
Andrade 2008 Canadá (21)	Actividad α -Gal A en plasma, < 2 percentil, <3.0 nmol/h por ml plasma.	Hombres con enfermedad renal crónica	N: 499 hombres n: 0 casos	0

Porsch 2008 Brasil (22)	GCS, α -Gal A en plasma, no confirmación genética	Hemodiálisis	N: 558 hombres n: 2 casos	0,36 %
Kalkan 2012 Turquía (24)	Actividad α -Gal A en plasma, si valores < 2,5, análisis mutacio- nes y confirmación enfermedad	Hombres en hemodiálisis	N: 808 hombres, n: 2 casos	0,24 %
Herrera 2014 España (3)	Actividad α -Gal A en GSC y genotipado si valores bajos. No confirmación diagnóstica, ni estudio GVUS	Hemodiálisis, > 18 años.	N: 3.650 n: 11 casos	0,30 % (0,18 % en hom- bres y 0.49 % en mujeres).

DE: Desviación estándar. GSC: Gota de sangre seca. GVUS: Variantes genéticas de significado incierto.

N/n: Número de pacientes cribados/ pacientes Fabry con confirmación genética

CALIDAD BAJA En los pacientes con patología **CARDIACA**, una revisión con estudios publicados hasta 2009 muestra una gran variabilidad en los criterios de selección, diferentes métodos de cribado y de confirmación diagnóstica. No se realiza un cálculo global de la prevalencia aunque el rango es de 0,9 % a 3,4 % en cohortes no seleccionadas de pacientes con cardiopatía (15).

CALIDAD MEDIA Estudios más recientes y con mayor tamaño muestral encuentran una prevalencia entre 0,5 % y 1,0 % en sujetos con cardiopatía hipertrófica. En una cohorte de 392 adultos diagnosticados de cardiomiopatía hipertrófica con más de 15 mm de pared se identificaron 4 casos de déficit enzimático en hombres y ninguno en mujeres, pero no se especifica el significado patológico de las variantes genéticas encontradas (25). Otro estudio en una cohorte de 738 hombres con HVI a los que tras medir actividad enzimática de α -Galactosidasa en plasma, y confirmar que es baja en leucocitos se confirmaba genéticamente el diagnóstico. Identificó 4 casos de déficit enzimático de los que 3 portaban la variante *p.E66Q* catalogada como no patogénica (26).

CALIDAD MEDIA Un estudio similar en 540 pacientes (362 hombres y 178 mujeres) a los que se medía actividad enzimática mediante técnica de gota seca y si positivo se hacía estudio genético, encontró una prevalencia de 0,9 % (5 casos). Tres de ellos tenían más de 70 años y presentaban formas atenuadas de comienzo tardío y sólo uno mostraba otros datos clínicos de EF (acroparestesias, hipohidrosis y pérdida auditiva en la infancia), siendo además el único caso de la cohorte con edad menor de 40 años (27).

CALIDAD MEDIA Un estudio europeo multicéntrico sobre 1.386 pacientes (64 % hombres, edad media 54 años) con cardiomiopatía hipertrófica utilizó una técnica rápida de cribado genético, encontrando una prevalencia de 0,5% de pacientes con variantes patogénicas. Tres casos de los siete identificados tenían antecedentes de síntomas sugestivos de EF. Todas las variantes genéticas encontradas se compararon con las variantes conocidas en registros genéticos, encontrando un 20 % de pacientes con variantes y polimorfismos no causantes de enfermedad (28).

Las diferencias entre estudios probablemente se deben a la diferente selección de pacientes y a los métodos de cribado y de confirmación del carácter patogénico de las variantes genéticas encontradas. Los estudios de mejor calidad aportan una prevalencia del 0,5 % de casos confirmados con variantes patogénicas entre las cohortes de sujetos con cardiopatía hipertrófica no explicada por otras causas, como hipertensión.

CALIDAD MEDIA Por otra parte, un estudio que evalúa la sensibilidad de los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 como marcador de cardiopatía en EF en 75 adultos (43 mujeres). Para la variante cardíaca los niveles de

Liso-Gb3 son menores que en la variante clásica, pero son significativamente mayores en varones y en las mujeres sintomáticas que en los controles (29).

CALIDAD MEDIA Con respecto a los pacientes con ICTUS, un metanálisis reciente ha revisado nueve estudios que suman 8.302 pacientes con ictus de cualquier etiología en los que se realizó cribado de EF. La prevalencia de EF osciló según los estudios entre 0,4 % y 2,6 %. En el ictus criptogénico la prevalencia se sitúa en un rango de 0,6 % a 11,1 %; 4,5% en hombres y 3,4 % en mujeres. Concluyen que el diagnóstico de EF puede explicar en torno al 1% de todos los ictus en personas jóvenes, incluyendo 3%-5% de los ictus criptogénicos (30).

CALIDAD BAJA Es interesante señalar un estudio realizado en Canadá en 100 pacientes con ictus criptogénico (16-55 años) a los que se realizó secuenciación del *gen GLA*, junto con niveles plasmáticos de Liso-Gb3 en aquellos con variantes de patogenicidad desconocida. Se identificaron siete casos con este tipo de VUS de los que sólo uno presentaba niveles aumentados de Liso-Gb3 (prevalencia 1 %) (31).

CALIDAD MEDIA Un estudio publicado en enero de 2018 ha proporcionado nuevas estimaciones sobre la prevalencia de enfermedad de Fabry en pacientes con patología renal, cardíaca o neurológica (32). Estas estimaciones se han realizado mediante un nuevo análisis de todos los estudios publicados utilizando el conocimiento disponible actualmente, separando las variantes patogénicas de las benignas. Dentro de las patogénicas se asigna cada una a alguno dos subtipos principales de fenotipo: tipo de comienzo precoz o clásico y tipo de comienzo tardío. Las prevalencias obtenidas son inferiores a las publicadas hasta ahora, dado que se estaban incluyendo variantes GLA que ahora se reconocen como benignas/ probablemente benignas. De esta forma obtienen las siguientes prevalencias que complementan la información proporcionada en la revisión:

- Hemodiálisis: 0,21 % en hombres y 0,15 % en mujeres
- Trasplantados renales: 0,25 % en hombres y 0 % en mujeres
- Pacientes cardíacos: 0,94 % en hombres y 0,9 % en mujeres
- Pacientes con ictus: 0,13 % en hombres y 0,14 % en mujeres

RECOMENDACIONES

P.3.1.1 ¿Qué pruebas deben realizarse para la identificación de enfermedad de Fabry en pacientes con patología cardíaca, neurológica o renal?

FUERTE **REC 3.1.1.1:** En **hombres o mujeres** con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry (acrodinia en la infancia / HVI /ictus criptogénico / proteinuria o insuficiencia renal no explicada por etiologías más frecuentes como diabetes, hipertensión, infecciones, fármacos), **se recomienda** comenzar la aproximación al diagnóstico de enfermedad de Fabry mediante un análisis de actividad enzimática de α -galactosidasa A, que puede realizarse en gota seca y si presenta valores por debajo de los de referencia confirmarse en fase líquida (plasma o leucocitos) o directamente en fase líquida. En caso de ser positivo (**actividad enzimática menor** del 30 % de los controles sanos) realizar estudio genético.

FUERTE **REC 3.1.1.2:** En **mujeres** con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry (acrodinia en la infancia / HVI /ictus criptogénico / proteinuria o insuficiencia renal no explicada por etiologías más frecuentes como diabetes, hipertensión, infecciones, fármacos) que presenten **actividad enzimática de α -galactosidasa A por encima** del 30% del nivel mínimo de la normalidad, **se recomienda** determinar los niveles de Liso-Gb3 en sangre y si están elevados realizar estudio genético.

DÉBIL **REC 3.1.1.3:** En **mujeres** con datos clínicos compatibles con enfermedad de Fabry (acrodinia en la infancia / HVI /ictus criptogénico / proteinuria o insuficiencia renal no explicada por etiologías más frecuentes como diabetes, hipertensión, infecciones, fármacos) **con antecedentes familiares** de enfermedad de Fabry o sospecha elevada, **se sugiere** realizar estudio genético aunque la actividad enzimática de α -Gal A y los niveles de Liso-Gb3 sean normales.

P.3.1.2 ¿Qué pruebas y criterios deben utilizarse para la confirmación diagnóstica de enfermedad de Fabry?

Ante un caso en el que se sospecha la posibilidad de EF, bien sea por datos clínicos, enzimáticos, depósitos patológicos o estudio genético, es necesario plantear una estrategia de pruebas diagnósticas para confirmar o descartar el diagnóstico.

CALIDAD BAJA Varios autores proponen distinguir entre formas clásicas, tardías e inciertas de cara a sistematizar el proceso diagnóstico (16)(17).

Para las formas **clásicas** los criterios serían, tanto en hombres como en mujeres:

- Actividad enzimática α -Gal A en leucocitos o plasma inferior al 5 % del valor medio de referencia
- Y la presencia de una variante patogénica en el *gen GLA*
- Y uno de los siguientes criterios o ambos:
 - Presencia de una o más de los signos característicos de EF (dolor neuropático, cornea verticilata, angioqueratoma)
 - Presencia de un miembro de la familia con un diagnóstico definitivo de EF clásico

CALIDAD MEDIA En las mujeres la medición de actividad enzimática es poco fiable por su variabilidad en pacientes y el solapamiento de los valores con controles sanos. En caso de detectar signos o síntomas sugestivos de EF (en mujeres se presentan mas frecuentemente alteraciones digestivas, acrodinia, alteraciones oculares y arritmias), es necesario realizar en todos los casos identificación de la variante patogénica en el *gen GLA* (12).

CALIDAD MEDIA En caso de no cumplirse dichos criterios, se considera la posibilidad de que se trate de una **forma tardía** o incierta. En estos casos, una alternativa es utilizar la determinación de Liso-Gb3 plasmática como segundo escalón diagnóstico, tras la determinación de la actividad enzimática en leucocitos. Un estudio realizado con espectrofotometría de masas en tándem permitió cuantificar con rigor niveles muy bajos de Liso-Gb3 en plasma en sujetos sanos y varias situaciones patológicas y establecer sus valores en las distintas formas de EF. El estudio concluye que niveles plasmáticos por encima de 0,6 nmol/L de Liso-Gb3 confirmarían la existencia de EF en hombres y mujeres en formas clásicas y a los hombres en la forma tardía (33). Sin embargo, en el grupo de mujeres con forma tardía los valores se solapan con los de sujetos sanos, por lo que ante valores bajos de Liso-Gb3 para estos casos deben plantearse otras pruebas como el depósito de Gb3 endotelial en biopsia.

Los autores recomiendan para el grupo que no cumple los criterios de la forma clásica de EF (signos no específicos de EF y variantes del *gen GLA* VUS, pero sin criterios fenotípicos o bioquímicos) usar como criterio diagnóstico valores de Liso-Gb3 por encima de 1,3 nmol/L. En tal caso puede realizarse diagnóstico de certeza en las formas clásicas en ambos sexos. Valores normales de Liso-Gb3 no excluyen EF en mujeres, mientras que en hombres hacen que el diagnóstico sea altamente improbable. En mujeres, sería necesario ampliar a otros criterios clínicos o familiares y contar con el estudio genético completo .



Un estudio recomienda que la evaluación clínica sea realizada por un médico con suficiente experiencia en EF, dada la complejidad en algunos casos para identificar correctamente los signos y síntomas (34).

RECOMENDACIONES

P.3.1.2 ¿Qué pruebas y criterios deben utilizarse para la confirmación diagnóstica de enfermedad de Fabry?

BUENAS PRÁCTICAS REC 3.1.2: Se **recomienda** utilizar como criterios diagnósticos de la enfermedad de Fabry, tanto en hombres como en mujeres:

- Actividad enzimática α -Gal A en fase líquida inferior al 5 % del valor medio de referencia
- Y la presencia de una variante patogénica en el *gen GLA*
- Y al menos uno de los siguientes criterios:
 - Presencia de una o más de los signos característicos de enfermedad de Fabry (dolor neuropático, cornea verticillata, angioqueratoma)
 - Presencia de un miembro de la familia con un diagnóstico definitivo de EF clásica portador de la misma variante del *gen GLA*

Los pacientes que cumpliendo los dos primeros criterios presenten algunos de los signos característicos de enfermedad de Fabry tendrían una forma clásica de la enfermedad, mientras que los sujetos con afectación de un órgano diana (riñón, corazón o SNC) que no presenten signos característicos de la enfermedad pero que tengan los otros criterios, presentarían una forma no clásica de enfermedad de Fabry.

No cumplir el criterio de una actividad enzimática menor del 5 %, no excluye la presencia de enfermedad de Fabry, sobre todo en mujeres (ver REC 3.1.1).

P.3.2.1 En sujetos con diagnóstico probable de enfermedad de Fabry ¿cuál es el rendimiento del estudio de depósitos histológico en hombres/mujeres?

CONSENSO

No encontramos estudios que aborden específicamente esta pregunta.

La Guía Interdisciplinaria para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry (4) recomienda no realizar biopsia renal de forma rutinaria para confirmar el diagnóstico.

Una guía canadiense (35) recalca la dificultad del diagnóstico histológico específico para Gb3, una herramienta que no está disponible en muchos centros. Los hallazgos en la biopsia deben combinarse con otros datos (enzimáticos o genéticos) antes de confirmar el diagnóstico. La biopsia de piel puede ser útil en el proceso diagnóstico dada su accesibilidad.

Un documento de consenso (34) sobre el diagnóstico en adultos con hipertrofia ventricular y enfermedad de Fabry incierta aconseja el estudio histológico para la demostración del depósito característico de Gb3 mediante microscopía electrónica en los casos dudosos (aquellos en los que no se cumple: un signo/síntoma típico o niveles plasmáticos elevados de Liso-Gb3 o un familiar con diagnóstico de EF y portador de la misma variante patogénica).

Otro documento de consenso (36) aborda este mismo problema de EF de diagnóstico incierto en pacientes con enfermedad renal crónica. Consideran que una biopsia renal con demostración de depósitos por microscopía electrónica es necesaria para confirmar o excluir el diagnóstico en los casos dudosos (usa los mismos criterios que el documento anterior).

CALIDAD BAJA

La forma más específica de demostrar si la deficiencia de α -galactosidasa A es significativa clínicamente en un individuo particular es demostrar la presencia de Gb3 aumentada en el tejido afecto mediante espectrometría de masas o inmunohistoquímica con anticuerpos anti-Gb3, de manera ideal en el corazón o el riñón, pero se puede demostrar en el caso de los varones en la piel (37).

RECOMENDACIONES**P.3.2.1 En sujetos con diagnóstico probable de enfermedad de Fabry ¿cuál es el rendimiento del estudio de depósitos histológico en hombres/mujeres?****FUERTE**

REC 3.2.1.1: Se **recomienda** no realizar estudio histológico de manera rutinaria para el diagnóstico de enfermedad de Fabry.

DÉBIL

REC 3.2.1.2: Se **sugiere** realizar biopsia de órgano afecto para estudio histológico con microscopía electrónica en los casos de enfermedad de Fabry de diagnóstico incierto tras estudio enzimático y genético, sobre todo en los casos en que se sospecha una segunda enfermedad con la que hay que establecer un diagnóstico diferencial.

P.3.2.2 ¿En qué situaciones clínicas es necesaria la comprobación de depósito tisular de Gb3 mediante biopsia para la confirmación diagnóstica?**CONSENSO**

En un reciente consenso realizado utilizando el método RAND (34), todos los panelistas estuvieron de acuerdo en que en los sujetos (hombres o mujeres) con una actividad enzimática α -Gal A \leq 5 % del valor de referencia en leucocitos, con \geq 1 síntoma o signo característico de EF (dolor neuropático, córnea verticillata o angioqueratomas) o niveles plasmáticos elevados de Liso-Gb3 (en rango de varones con EF) o familiares con diagnóstico confirmado de EF que tengan la misma variante genética podía establecerse el diagnóstico definitivo de EF. En los casos de diagnóstico incierto que no cumplan los criterios anteriores todos los panelistas estuvieron de acuerdo en que el método de referencia para establecer el diagnóstico de EF es la demostración de los depósitos característicos en el órgano afectado, mediante estudio con microscopía electrónica por un patólogo experto. La biopsia cutánea podría ser una alternativa en pacientes con forma clásica de la enfermedad, pero en las mujeres la rentabilidad diagnóstica de la biopsia cutánea es baja (37).

CONSENSO

La Guía Interdisciplinar para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry (4) considera que en varones con un diagnóstico enzimático confirmado, aún cuando en el diagnóstico genético molecular rutinario no se detecten variantes patogénicas reconocidas, debe mantenerse el diagnóstico de EF, pues pudieran confirmarse en el futuro como patogénicas si se repiten las variantes en más casos clínicos.

CONSENSO

El Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry de la Fundación GETER (6) considera que en caso de alta sospecha clínica con actividad enzimática α -Gal A normal o sin encontrarse variante patogénica en el estudio genético podría ser de utilidad el hallazgo de depósitos



en órgano diana (por ejemplo, biopsia renal, biopsia de piel, etc.). Sin embargo, la Guía Interdisciplinar (4) indica que la determinación de Gb3 en biopsias de tejidos hasta ahora no dispone de evidencia suficiente para un diagnóstico seguro e incluso no recomienda realizar biopsia renal para confirmación diagnóstica, ni para controlar evolución, salvo como diagnóstico diferencial en el caso de sospecha de otra enfermedad distinta. La misma Guía indica que la biopsia miocárdica no está indicada en hombres si existe una clara reducción de la actividad enzimática.

RECOMENDACIONES

P.3.2.2 ¿En qué situaciones clínicas es necesaria la comprobación de depósito tisular de Gb3 mediante biopsia para la confirmación diagnóstica?

FUERTE **REC 3.2.2:** Se **recomienda** no hacer biopsia para comprobar depósito tisular en los pacientes con clínica sugestiva de enfermedad de Fabry (hombres o mujeres) con una actividad enzimática α -Gal A \leq 5 % del valor de referencia en leucocitos, con \geq 1 síntoma o signo característico de la enfermedad (dolor neuropático, córnea verticillata o angioqueratomas) o niveles elevados en plasma de Liso-Gb3, o familiares con diagnóstico confirmado de enfermedad de Fabry que tengan la misma variante genética. ya que el diagnóstico en estos casos es de certeza.

P.3.3 ¿Cuál es el valor diagnóstico para la enfermedad de Fabry de la detección de Gb3 en orina o sangre en hombres/ mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?

CALIDAD MEDIA **Schiffmann** (38), realiza un cribado de EF en 1.421 pacientes con enfermedad cardíaca: encuentra 13 personas con variantes *GLA*. Compara los valores urinarios de Gb3 en estos 13 pacientes, los restantes 1.408 y 131 controles sanos. Encuentra que los pacientes con enfermedad cardíaca sin EF muestran niveles urinarios de Gb3 significativamente más altos que en controles sanos, en rango similar a los enfermos de Fabry, lo cual supone una muy baja especificidad.

CALIDAD ALTA Por el contrario, **Paschke** (39) compara niveles urinarios de Gb3 en 28 mujeres heterocigotas con EF frente a 335 mujeres de control (con /sin Insuficiencia Renal). Encuentra que los niveles de Gb3 y sus isoformas están significativamente más elevados en EF que en los controles, en especial la isoforma Gb3-24. Para un punto de corte de Gb3 total mayor de 287 ng/ml, la sensibilidad es de 88 % y la especificidad 91 % con desempeño en curva ROC en torno a 0.9. Utilizando un punto de corte del cociente Gb3-24/ creatinina mayor de 35 ng/mg obtiene una sensibilidad del 100 % con 13 % de falsos positivos.

CALIDAD BAJA **Vedder** (9) recoge retrospectivamente datos clínicos y bioquímicos (niveles de Gb3 plasmáticos y urinarios) en 63 pacientes con EF. Los varones muestran niveles más elevados de ambas, no encuentra correlación entre los niveles de Gb3 y las manifestaciones clínicas ni afectación orgánica.

CALIDAD MEDIA **Smid** (40) en un estudio de correlación con los distintos fenotipos, encuentra que los niveles plasmáticos de Gb3 sólo están elevados en varones con fenotipo clásico (en 34 de 37 pacientes), mientras que el 85 % de las mujeres con fenotipo clásico tienen niveles normales al igual que todos los pacientes con fenotipo atípico/no clásico.

RECOMENDACIONES**P.3.3 ¿Cuál es el valor diagnóstico para enfermedad de Fabry de la detección de Gb3 en orina o en sangre en hombres/mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?**

FUERTE **REC 3.3:** Se **recomienda** no utilizar la determinación de niveles urinarios o plasmáticos de Gb3 para el diagnóstico de enfermedad de Fabry ni como marcador de gravedad, ya que los niveles de Gb 3 pueden ser normales en pacientes con Fabry y pueden estar elevados en otras enfermedades.

P.3.4 ¿Cuál es el valor diagnóstico para la enfermedad de Fabry de la detección de Liso-Gb3 en orina o en sangre en hombres/mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?

CALIDAD MEDIA **Liao** (29) evalúa la sensibilidad de los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 como marcador de EF. Mide los valores plasmáticos de Gb3 y Liso-Gb3 en 75 adultos (43 mujeres) con una variante cardíaca de *GLA*, en 20 EF con fenotipo clásico (13 mujeres) y en 31 controles sanos. En EF con variante clásica: i) los varones presentan niveles elevados de Liso-Gb3 y Gb3 y claramente diferentes de los sanos; ii) aunque las mujeres tienen niveles más bajos, el nivel de Liso-Gb3 plasmático permite diferencias claramente de las mujeres sanas. Para la variante cardíaca: los niveles de Liso-Gb3 son menores que en la variante clásica, pero son significativamente mayores en varones y en las mujeres sintomáticas que en controles. Los niveles de Gb3 no diferencian claramente de los controles sanos.

CALIDAD MEDIA **Rombach** (33) compara niveles plasmáticos de Liso-Gb3 y Gb3 en 96 pacientes con Fabry (todos heterocigotos: 37 varones / 55 mujeres) confirmada (por actividad α -Gal A leucocitaria y genotipo) frente a controles sanos (no especifica población de origen, grupo al que sólo se hace determinación de Gb3). Encuentra que en varones los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 están claramente aumentados en EF respecto a sanos. Lo mismo ocurre en mujeres salvo dos pacientes pediátricas con niveles normales. Establece un punto de corte de Liso-Gb3 mayor de 3 nM como diagnóstico, si bien en niñas un valor normal no permite excluir la enfermedad. Encuentra también una correlación positiva de niveles con gravedad de la enfermedad en mujeres.

CALIDAD MEDIA **Van Breemen** (41) tiene un estudio similar en 43 EF a los que mide Liso-Gb3 antes y después de TRE frente a 18 controles. Con los mismos resultados: Liso-Gb3 aumentados significativamente en situación basal y disminución de la concentración tras el tratamiento enzimático tanto en varones como mujeres con punto de corte de 3 nM.

CALIDAD MEDIA **Niemann** (42) evalúa la utilidad de Liso-Gb3 para detectar la patogenicidad de una variante genética. A partir de 72 pacientes establece un punto de corte de Liso-Gb3 de 2,7 ng/ml que diferencia variantes clásicas, que conllevan un fenotipo clásico con eventos mayores, y variantes atípicas. En una 2ª fase realiza un estudio de validación en 52 pacientes con una nueva variante genética: el punto de corte elegido clasifica correctamente al 93 % con EF con afectación clínica clásica relevante y 100 % con presentación atípica/incierta. Además en 25 mujeres con niveles borderline de actividad enzimática, un nivel de Liso-Gb3 mayor o menor de 2,7 mg/dl se correlacionó perfectamente con la existencia de variantes clínicamente relevantes.

CALIDAD MEDIA **Arends** (10) a partir de los datos retrospectivos de una cohorte de 351 pacientes de EF, analiza los niveles de Liso-Gb3 plasmático y su relación con fenotipo clásico o atípico. Los niveles son comparativamente más altos en varones con EF clásica. Sin embargo las cifras son similares en varones

con EF atípica y mujeres con EF. Los pacientes que han presentado un evento mayor muestran niveles más elevados de Liso-Gb3 y se encuentra una asociación entre niveles de Liso Gb3 y gravedad de la enfermedad en EF atípica.

CALIDAD MEDIA Smid (40) analiza niveles de Liso-Gb3 en función de los distintos fenotipos (clásico, atípico, incierto) en varones y mujeres. Hay diferencias en los niveles de Liso-Gb3 en EF y controles, únicamente en mujeres con fenotipo atípico muestran alguna superposición con los controles. Todos los sujetos sin EF mostraban niveles normales de Liso-Gb3.

CALIDAD BAJA Lavoie (43) analiza niveles urinarios de Liso-Gb3 y sus isoformas; aunque el diseño no es para evaluar una prueba diagnóstica, nos aporta datos sobre niveles en pacientes con EF antes de tratamiento (23 varones, 58 mujeres) y controles. Encuentra que los niveles urinarios de Liso-Gb3 son más elevados en pacientes con EF que en controles (sin estudios de inferencia).

CALIDAD MEDIA Auray-Blais (44) mide los niveles urinarios de Liso-Gb3 en 87 EF y 73 controles sanos. Los niveles de Liso-Gb3 son indetectables en sanos, mientras que están elevados en EF y se correlacionan con gravedad de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

P.3.4 ¿Cuál es el valor diagnóstico para enfermedad de Fabry de la detección de Liso-Gb3 en orina o en sangre en hombres/mujeres, independientemente de la actividad enzimática detectada y el estudio genético?

DÉBIL **REC 3.4.1:** Se **sugiere** la determinación de los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 para el diagnóstico de enfermedad de Fabry tanto en hombres como mujeres.

DÉBIL **REC 3.4.2:** Se **sugiere** usar los niveles plasmáticos de Liso-Gb3 como marcador de gravedad de enfermedad de Fabry tanto en hombres como mujeres.



CAPÍTULO 4. CORRELACIÓN GENOTIPO / FENOTIPO

Preguntas a responder:

P. 4.1 Ante la identificación aislada de una variante genética de *GLA* ¿cuál es su significado patogénico y valor diagnóstico en la enfermedad de Fabry?

P. 4.2 ¿La presencia de una determinada alteración genética se asocia de modo preferente con FENOTIPOS ESPECÍFICOS (clásico, tardío, renal, cardiaco, neurológico)?

P. 4.3 ¿Hay algún umbral de actividad enzimática residual que se correlacione con el fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry?

P.4.1 Ante la identificación aislada de una variante genética de *GLA* ¿cuál es su significado patogénico y valor diagnóstico en la enfermedad de Fabry?

CALIDAD BAJA Diversos estudios ponen de manifiesto que existen variantes patogénicas que se asocian de forma fija con la aparición de la enfermedad en su forma clásica. Sin embargo, existen multitud de variantes que pueden detectarse en el gen *GLA* que aún no están catalogados de forma definitiva y que presentan una gran variabilidad fenotípica. Debe tenerse en cuenta la importancia de evitar la atribución errónea de patogenicidad a una variante, dado que puede condicionar el uso de una terapia costosa y específica en pacientes que no se van a beneficiar, así como un retraso en la realización de un diagnóstico alternativo correcto (45).

En este sentido existe la base de datos International Fabry Disease Genotype-Phenotype Database (dbFGP) en cuya web poder consultar mutaciones ya descritas:

<https://lih16.u.hpc.mssm.edu/pipeline/js/dbFabry/Mutation.html>.

CALIDAD BAJA En una revisión sistemática sobre prevalencia de variantes genéticas en individuos con niveles bajos de actividad enzimática α -Gal A, se encontró que sólo el 19 % presentan la forma clásica de la enfermedad. En este estudio, el 48 % presentaron variantes de significado incierto (VUS) y en el 33 % de los casos una variante desconocida en su momento (16). Estos individuos muestran variantes *GLA* que conducen a un fenotipo atenuado (formas de EF no-clásicas o de comienzo tardío), así como formas neutras que no causan enfermedad.

Para otras variantes como *p.E66Q*, *p.D313*, *p.R112H* y *p.A143T*, la evidencia de su patogenicidad es limitada o controvertida.

CALIDAD BAJA Un estudio europeo multicéntrico sobre 1.386 pacientes (64 % hombres, edad media 54 años) con cardiomiopatía hipertrófica utilizó una técnica rápida de cribado genético, encontrando una prevalencia de 0,5 % con variantes patogénicas. Tres casos de los siete casos identificados tenían antecedentes de síntomas sugestivos de EF (angioqueratomas, hipohidrosis, acroparestesias y cornea verticillata) (28).

CALIDAD BAJA Para las variantes halladas mediante cribado, Schiffmann (46) propone clasificarlas en función de la actividad enzimática en leucocitos. Si el nivel de actividad es muy bajo (0-10% del nivel de hombres sanos) prácticamente siempre la variante está asociada a EF y se relacionará con la aparición de complicaciones características. Si la actividad enzimática se encuentra entre 15-30 % la expresión clínica dependerá en gran medida de los modificadores epigenéticos. Si la actividad se



encuentra por encima del 30%, se trata de las variantes más benignas de *GLA*, su expresión dependerá de otros factores de riesgo y los hallazgos clínicos probablemente no estarán relacionados con EF. En caso de mantenerse la duda, será necesario recurrir a la determinación de Liso-Gb3 en plasma y orina, quedando la biopsia tisular como último escalón.

En el caso de las mujeres, el primer paso a dar si se encuentra una variante *GLA* de significado desconocido es buscar varones afectados dentro del estudio genético familiar, y comprobar si existe coincidencia con la variante familiar.

En caso contrario, la determinación de la actividad enzimática de α -Gal A se encontrará dentro del rango normal en muchos casos, por lo que es necesario la secuenciación del gen *GLA* para el diagnóstico de EF en dichas mujeres.

CALIDAD MEDIA Además de las variantes puntuales se han descrito mutaciones frameshift y pequeñas deleciones dentro de los exones y en las fronteras exón-intrón, grandes deleciones y mutaciones intrónicas. En los casos de baja actividad enzimática sin identificación de alteraciones mediante secuenciación Sanger, deben realizarse otras pruebas como análisis de amplificación con sondas de ligando múltiple (MLPA) para descartar deleciones o duplicaciones (45).

RECOMENDACIONES

P.4.1 Ante la identificación aislada de una variante genética de *GLA* ¿cuál es su significado patogénico y valor diagnóstico en la enfermedad de Fabry?

FUERTE **REC 4.1.1:** Se **recomienda** no realizar el diagnóstico de enfermedad de Fabry a partir de la identificación de una variante genética de *GLA* de forma aislada, siendo necesario considerar en cada caso si la variante ya está identificada como patogénica, la clínica presente y el resto de criterios diagnósticos.

FUERTE **REC 4.1.2:** Se **recomienda** realizar un diagnóstico genético escalonado, partiendo de la búsqueda de variantes genéticas conocidas en la familia. En caso de no disponerse de esta información, comenzar con técnicas de secuenciación seguidas de otras técnicas más avanzadas para descartar duplicaciones si fuera necesario.

P.4.2 ¿La presencia de una determinada alteración genética se asocia de modo preferente con FENOTIPOS ESPECÍFICOS (clásico, tardío, renal, cardiaco, neurológico)?

Se han incluido 9 referencias que abordan la cuestión.

CALIDAD MEDIA Dos estudios (10)(34) que correlaciona los fenotipos con la alteración genética diagnóstica de la enfermedad en 499 pacientes de 3 centros nacionales de referencia, confirma que hay variantes genéticas NEUTRAS que modifican el gen de la A-Galactosidasa, pero que no ocasionan la patología de la EF, estos son (*p.A143T*, *p.P60L*, *p.D313Y*, *p.R118C*, *p.T385A*, *p.E66Q*, *p.S126G*, *IVS0-10 C.T*, y el complejo haplotipo *IVS0-10 C.T/IVS4-16A.G/IVS6-22C.T*).

CALIDAD MEDIA Un estudio realizado en el centro de referencia de los NIH de Estados Unidos (47), sobre 49 hombres con EF, permite correlacionar los genotipos con su efecto sobre la actividad de la enzima, que es la que condiciona la forma de presentación y gravedad de la afectación clínica. Observan

que las variantes “conservadoras” de cambio de sentido (missense) ocurren en exón 1, 2 ó 5 y se asocian a algo de actividad α -Gal A conservada (>1 % y < del 12 %), son variantes en las que cambia un único nucleótido de la misma clase estructural (ácido, básico, polar, cadena hidrofóbica suelta o en anillo, o especial), provocando la aparición de un codón que da lugar a un cambio en un aminoácido (AAC) de la enzima; en la muestra se dan en el exón 5: *p.N215S*; exon 1: *p.N034S* y exón 2: *p.A097V* y *R112H*. Las variantes patogénicas o NO conservadoras, que se asocian a indetectable o mínima actividad α -Gal A en leucocitos, ocurrieron en todos los exones excepto el 4. Así entre los 31 pacientes sin actividad de α -Gal A (0,81 \pm 1,45 %), el 30 % presentaba insuficiencia renal crónica avanzada (estadio 4-5) frente a ninguno con actividad residual conservada (6,78 \pm 4,75 %) ($p < 0,05$). Además en estos la edad media de aparición de ERC estadio 3 era a los 47 años frente a la media de 22 años en los de sin actividad residual ($p < 0,005$). Sin diferencias en la presencia de proteinuria.

CALIDAD BAJA

Las NO CONSERVADORAS son variantes con cambios en un AAC de clase estructural distinta o por inserciones, mutaciones frameshift (de cambios del marco de lectura), o codón de parada prematura (premature stop codon), que no conservan actividad enzimática (posiblemente codifican AAC claves para la actividad de la enzima) ocurren en exón 3, 6 y 7, fracasando en producir α -Gal A o la producen con baja actividad. Dichas variantes patogénicas tienen mayor deterioro de la actividad residual de α -Gal A que las conservadoras del exón 1, 2 y 5: 3,3 \pm 4,1 nmol/ml VS 0,64 \pm 1,4 nmol/ml ($p < 0,003$). Por su parte, un estudio realizado en Japón (48) donde analizan 161 variantes estructurales, confirma indirectamente los mismos hallazgos, donde 146 dan lugar a fenotipo clásico, y son aquellas en las que los cambios estructurales de la α -Gal A las hacen inestables con alfa-galactosa, mientras que las enzimas estables con A-Galactosa, dan lugar a fenotipo tardío.

CALIDAD BAJA

No obstante, dicha relación entre variantes genéticas y fenotipo aunque depende de la actividad residual de α -Gal A (49), sigue sin estar bien entendida tal como se observa en varias series de casos, en las que en familias con la misma variante hay una gran variabilidad de fenotipos (10)(2) tanto en mujeres (50) como en hombres (49).

Parece que una actividad residual de α -Gal A en la célula mayor del 15 % evita la presentación clásica de la enfermedad en adultos y ya sólo expresa alguna de los fenotipos de afectación más limitados (51). Además en las mujeres, dado que la inactivación del cromosoma X varía de célula en célula, ocasiona que a) la determinación de la actividad residual de la enzima en plasma no correlacione bien con la clínica; y b) la inactivación X en las células de un órgano y no de otro explica la localización de la afectación órgano específica.

CALIDAD BAJA

Hay numerosos estudios que aportan evidencia de baja calidad, de series familiares en los que se correlaciona una determinada variante genética con una expresión fenotípica. En el subgrupo de 90 pacientes británicos de un estudio multicéntrico (10) se observa la presencia de la variante *p.N215S*, que se presenta prácticamente en exclusiva como fenotipo tardío cardiaco, con 1 solo paciente con afectación renal. Al igual que la variante *p.L106R* (52). Mientras que en la *p.E66K* sólo observan afectación tardía renal, con aparición únicamente de proteinuria en los menores de 40 años (53). Las variantes *p.R112H* y *p.I319T* también se presentan sólo como fenotipo tardío (34). La variante *missense (R220P)* es observada en Japón, y se asocia a fenotipo clásico con dolores desde la infancia y afectación precoz cardiaca, neurológica y renal (54), al igual que la variante sin sentido en exón 6: *p.N272S* (49).



RECOMENDACIONES

P.4.2 ¿La presencia de una determinada alteración genética se asocia de modo preferente con FENOTIPOS ESPECÍFICOS (clásico, tardío: renal; cardiaco; neurológico)?

FUERTE	REC 4.2.1: Se recomienda hacer la determinación del genotipo en los pacientes con enfermedad de Fabry tanto en hombres, como en mujeres, ya que es imprescindible para el diagnóstico, y puede orientar la afectación orgánica futura y por tanto la decisión terapéutica.
FUERTE	REC 4.2.2: Se recomienda aportar la información de la expresión fenotípica de cada variante genética en cada paciente a los registros internacionales. Dado que el conocimiento de la correlación variante genética/fenotipo e historia natural es de momento insuficiente y precisa completarse con más datos sobre las mismas.
DÉBIL	REC 4.2.3: Se sugiere tener en cuenta la determinación de la actividad residual de la enzima α -Gal A en fase líquida, ya que la expresión fenotípica está condicionada por la misma, por lo que su determinación puede orientar respecto a la gravedad de las manifestaciones de la enfermedad.

P.4.3 ¿Hay algún umbral de actividad enzimática residual que se correlacione con el fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry?

CALIDAD ALTA	El estudio de los NIH de EEUU (47) confirma que los sujetos con un grado de actividad residual enzimática en leucocitos $< 1\%$ de los valores normales de referencia, tenían una clínica diferente a los sujetos con algo de actividad residual enzimática en el rango de $1-12\%$ de los valores normales. Así entre los 31 pacientes sin actividad de α -Gal A ($0,81 \pm 1,45\%$), el 30% presentaba insuficiencia renal crónica avanzada (estadio 4-5) frente a ninguno con actividad residual conservada ($6,78 \pm 4,75\%$) ($p < 0,05$). Además en estos la edad media de aparición de ERC estadio 3 era a los 47 años frente a la media de 22 años en los de sin actividad residual ($p < 0,005$). Sin diferencias en la presencia de proteinuria.
CALIDAD ALTA	<p>En un estudio realizado en población China sólo se encontraron diferencias en la actividad enzimática residual en leucocitos entre formas clásicas y variantes de la EF en mujeres, pero no en hombres. No se identificó ningún punto de corte de actividad enzimática α-Gal A que permita identificar la forma clásica de la enfermedad de Fabry (55).</p> <p>Los varones con formas clásicas de la enfermedad presentaron una media de actividad de $0,44$ nmol/ml/h/mg con un rango de 0 a $4,33$ nmol/ml/h/mg frente a $0,75$ ($0-7,46$) nmol/ml/h/mg en los pacientes con variantes atípicas (55).</p> <p>Las mujeres con formas clásicas de la enfermedad presentaron niveles residuales de actividad enzimática α-Gal A de $13,73$ ($6,7-31$) nmol/ml/h/mg, menores que las mujeres con fenotipos atípicos $46,32$ ($13,6-85,36$) nmol/ml/h/mg.</p>
CALIDAD MEDIA	En otro estudio diseñado para caracterizar funcionalmente diferentes variantes genéticas relacionadas con la EF, arbitrariamente se establecieron cuatro categorías basándose en la actividad enzimática α -Gal A residual: Clase I 0% , Clase II $< 20\%$, Clase III $\geq 20-60\%$ y Clase IV $\geq 60\%$ (51). Con dicha estratificación se pudo clasificar correctamente el fenotipo de los pacientes (formas clásicas frente a otros fenotipos) en el $85,7\%$ de los casos (56).

RECOMENDACIONES**P.4.3 ¿Hay algún umbral de actividad enzimática residual que se correlacione con el fenotipo clásico de la enfermedad de Fabry?****DÉBIL**

REC 4.3: Mientras no se establezca un umbral de actividad enzimática de α -gal A por debajo del cual la enfermedad de Fabry se manifieste con su fenotipo clásico, se **sugiere** no utilizar los valores de actividad enzimática residual para identificar la forma clásica de la enfermedad, ni en hombres ni en mujeres.



CAPÍTULO 5. CARACTERIZACIÓN CLÍNICA. EVALUACIÓN DE ÓRGANOS DIANA

Preguntas a responder:

P. 5.1 ¿Cuál es la evaluación de síntomas y signos de afectación de órganos específicos que debe realizarse en pacientes con enfermedad de Fabry?

P. 5.2 ¿En un paciente con enfermedad de Fabry, qué pruebas deben realizarse para confirmar que los síntomas y signos de cada afectación orgánica se deben a dicha enfermedad?

P. 5.3 ¿En un paciente diagnosticado de enfermedad de Fabry la afectación orgánica renal, cardíaca, cerebral es predictiva para su pronóstico vital?

P.5.4 ¿En los pacientes con enfermedad de Fabry alguna escala de gravedad tiene sensibilidad y especificidad para predecir pronóstico vital / evolución / beneficio de las terapias?

P.5.1 ¿Cuál es la evaluación de síntomas y signos de afectación de órganos específicos que debe realizarse en pacientes con enfermedad de Fabry?

Conocer la carga de enfermedad en cada caso de EF es imprescindible para plantear la evaluación de la misma. Es conocido que los síntomas de la enfermedad afectan a múltiples órganos y sistemas, principalmente: *Dérmica; Fiebre recurrente; Cardíaca; Digestiva; Locomotor; Neurológica; Oftalmológica; ORL; Renal*. Los estudios disponibles sobre cómo evaluar la afectación se han enfocado desde su consideración de relevancia clínica, más que cómo abordarlos.

CALIDAD MEDIA	Respecto a la afectación RENAL , destaca un estudio (57) que aporta evidencias indirectas en el que los pacientes del Registro Fabry con fenotipo clásico y afectación renal o cardíaca temprana (10 años) tienen una pérdida evitable de años de 15,5 en los hombres y 5,5 años en la mujer, comparado con la expectativa de vida de la población norteamericana. Un estudio sobre la presencia de síntomas digestivos en 342 sujetos de la cohorte del registro FOS (58) confirma que en el fenotipo clásico un 52,1 % presentaban síntomas digestivos, de ellos 32 % diarrea y 20 % náuseas o dolor tipo cólico, con una mediana de inicio de los síntomas a los 13 años de edad. Un estudio mediante cuestionario entre los 455 pacientes EF de una cohorte canadiense (59), con sesgos de información, muestra que solo un 19,34 % presentaban dolor que afectaba su calidad de vida.
CALIDAD MEDIA	Respecto a la afectación RENAL , destaca un estudio (57) que aporta evidencias indirectas en el que los pacientes del Registro Fabry con fenotipo clásico y afectación renal o cardíaca temprana (10 años) tienen una pérdida evitable de años de 15,5 en los hombres y 5,5 años en la mujer, comparado con la expectativa de vida de la población norteamericana. Un estudio sobre la presencia de síntomas digestivos en 342 sujetos de la cohorte del registro FOS (58) confirma que en el fenotipo clásico un 52,1 % presentaban síntomas digestivos, de ellos 32 % diarrea y 20 % náuseas o dolor tipo cólico, con una mediana de inicio de los síntomas a los 13 años de edad. Un estudio mediante cuestionario entre los 455 pacientes EF de una cohorte canadiense (59), con sesgos de información, muestra que solo un 19,34 % presentaban dolor que afectaba su calidad de vida.
CALIDAD BAJA	Hay dos estudios de series cortas de casos (53)(60) que evalúan la afectación de órganos en fenotipos tardíos, describiendo cómo en el fenotipo renal el síntoma que primero se detecta en los pacientes es la proteinuria, en el 75 % y siempre antes de los 30 años. De los sujetos con fenotipo “renal” y con genotipo (variante <i>E66K</i> , exon 2) etiquetado como exclusivo renal, un 25 % tenían afectación cardíaca o neurológica concomitante. El ritmo de deterioro de la función renal es en hombres -1,9 ml/min/1,73m ² /año y en mujeres -0,26ml/min/1,73m ² /año. Consideran que la fórmula C-G (Cockcroft-Gauld) sobreestima el FG, al igual que la calculada mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cuando hay FG menor de 60 ml/min, por lo que se recomienda la fórmula aMDRD para filtración glomerular menor de 60 ml/min, y la CKD- EPI para FG altos, ya que son la que más se aproximan al aclaramiento medido mediante infusión de iotalamato (61) (60).
CALIDAD MEDIA	Hay dos estudios de series cortas de casos (53)(60) que evalúan la afectación de órganos en fenotipos tardíos, describiendo cómo en el fenotipo renal el síntoma que primero se detecta en los pacientes es la proteinuria, en el 75 % y siempre antes de los 30 años. De los sujetos con fenotipo “renal” y con genotipo (variante <i>E66K</i> , exon 2) etiquetado como exclusivo renal, un 25 % tenían afectación cardíaca o neurológica concomitante. El ritmo de deterioro de la función renal es en hombres -1,9 ml/min/1,73m ² /año y en mujeres -0,26ml/min/1,73m ² /año. Consideran que la fórmula C-G (Cockcroft-Gauld) sobreestima el FG, al igual que la calculada mediante la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cuando hay FG menor de 60 ml/min, por lo que se recomienda la fórmula aMDRD para filtración glomerular menor de 60 ml/min, y la CKD- EPI para FG altos, ya que son la que más se aproximan al aclaramiento medido mediante infusión de iotalamato (61) (60).



Respecto a la afectación **CARDIACA**, la presentación clínica de la EF es variable sin una clara correlación genotipo-fenotipo y con diferente expresividad clínica independientemente de su clasificación en fenotipo clásico o atípico. Por ello no se dispone de una aproximación a la afectación cardíaca en función de dicha clasificación.

CALIDAD MEDIA Arends (10) en uno de los pocos estudios que lo aborda desde esta perspectiva a partir de datos de 541 pacientes, encuentra que los varones con fenotipo clásico tienen 5 veces más riesgo que los varones con fenotipo atípico de presentar un evento clínico cardíaco, también el grado de HVI por ecocardiograma es mayor en aquellos con fenotipo clásico.

CALIDAD MEDIA La afectación cardíaca es muy frecuente en la EF. Linhart reporta las manifestaciones cardíacas a partir de los datos de 741 pacientes del Registro FOS. Incluye mayoritariamente pacientes con variante clásica: un 60 % tienen síntomas o signos de afectación cardiovascular, con una primera aparición de los síntomas a los 40 años en mujeres y 33 años en varones. La afectación cardíaca incluye insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, insuficiencia mitral o aórtica, angina y alteraciones en la conducción (62).

CALIDAD MEDIA La afectación cardíaca en la EF puede incluir (63) : HVI progresiva con disfunción diastólica, fibrosis miocárdica, hipertrofia de ventrículo derecho, insuficiencia mitral, músculos papilares prominentes, dilatación de raíz aórtica, angina de pecho por afectación microvascular y arritmias (fibrilación auricular, BAV de alto grado y arritmias ventriculares).

CONSENSOS En distintas guías se proponen aproximaciones similares para evaluar la carga de enfermedad cardíaca en pacientes diagnosticados de EF: Eng (64) propone con recomendaciones de un panel de expertos realizar las siguientes pruebas de afectación cardíaca de forma rutinaria: ECG y ecocardiograma, siendo opcional RM cardíaca.

En la Guía interdisciplinar para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry (4) aconseja realizar en todo paciente para evaluar una potencial cardiomiopatía: ECG, Holter cardíaco de 24 h, ecocardiograma y cardio RM (con estudio de realce tardío).

CALIDAD BAJA Una guía argentina (65) propone igualmente las siguientes pruebas complementarias de inicio: ECG, Radiografía de tórax, ecocardiograma y RM.

CALIDAD MEDIA En cuanto a la evaluación de la afectación **NEUROLOGICA**, en un estudio que analizó los datos clínicos de 366 pacientes con EF, 201 hombres y 165 mujeres, procedentes de 11 países europeos la afectación neurológica fue la más frecuente (84 % en hombres y 79 % en mujeres) sobre todo en forma de dolor neuropático (76 % en hombres, 64 % en mujeres con mediana de comienzo a los 9,4 y 16,9 años respectivamente). Los diferentes tipos de ictus aparecieron en 12 % de hombres y 27 % de mujeres a una edad media de 28,8 años en hombres y 43,4 en mujeres (66).

CALIDAD BAJA El estudio en 15 países europeos de 5.023 pacientes menores de 56 años con ictus reciente identificó 27 casos (16 mujeres y 11 hombres) confirmados de EF (0,5 %) y 18 casos más como probables (14 mujeres y 4 hombres). El ictus isquémico fue el tipo más frecuente de AVC en los pacientes con EF establecida (76%) o probable (72%), seguido del AIT. En el 20 % de los casos existió un antecedente previo de ictus o AIT, frecuencia similar a la de los pacientes sin EF. La frecuencia de infartos silentes antiguos en RM fue mayor en pacientes con EF que en sujetos jóvenes con ictus sin EF (número medio de lesiones $1,7 \pm 2,2$ vs $1 \pm 2,2$; $p= 0,025$). Los hombres con EF tenían con más frecuencia lesiones en la sustancia blanca comparado con pacientes jóvenes con ictus sin EF (71,4 vs 47,1 %; $p= 0,007$). Esta diferencia no existió en mujeres. Los pacientes con ictus y EF no tenían arritmia o lesiones cardíacas concomitantes (67) .



- CALIDAD MEDIA** Un estudio que comparó ocho hombres con ocho mujeres con afectación neurológica de la enfermedad de Fabry no se encontró diferencias en las lesiones de la sustancia blanca subcortical, infartos lacunares y corticales, pequeñas hemorragias y dolicoectasia vertebro-basilar (68).
- CALIDAD BAJA** El hallazgo de un paciente con EF que presentaba clínica de afectación cerebelosa en el que se descubrió una malformación de Chiari llevo a su búsqueda en 44 pacientes más con EF, encontrándose dicha alteración en tres casos más (6,8 %) (69).
- CALIDAD MEDIA** En un estudio que comparó 19 mujeres con EF con otras 19 mujeres de similar edad el 63% de las pacientes referían dolor diariamente y un 42 % crisis de dolor. Las pacientes con dolor tenían mayor edad que las que no lo presentaban ($p = 0,03$). Diecisiete de las 19 pacientes tenían hiper o hipoestasia para el frio, el calor o el tacto sobre todo distalmente. En el estudio electrofisiológico existió una relación negativa entre la velocidad de conducción mínima y el umbral de detección de la sensibilidad táctil. Se evidenció también una reducción de la densidad de las fibras nerviosas intra epidérmicas. Sin embargo, no se encontró asociación entre la presencia de dolor medido por la escala de dolor VAS y los datos electrofisiológicos o la densidad de fibras nerviosas (70).
- CALIDAD MEDIA** En un estudio que comparó siete varones con EF, seis de ellos con dolor neuropático, y 10 hombres sanos, la conducción neuronal en el nervio sural fue normal en todos ellos. Sin embargo el estudio de los potenciales evocados mediante laser de CO₂ de las fibras A y C del dorso de las manos y la región perioral no hubo diferencias de latencia entre los pacientes con EF y los controles, pero si se observó una menor amplitud del potencial en los pacientes con EF (N1/P1 2,8 μ V y 4,5 μ V después de la estimulación de manos y cara respectivamente en comparación con 4 μ V y 8.9 μ V en los controles; N2/P2 8,2 μ V y 11,1 μ V después de la estimulación de manos y cara respectivamente frente a 16,7 μ V y 22,3 μ V en los controles sanos). A diferencia de los sujetos sanos, en los seis pacientes con EF que presentaban dolor neuropático se observó un potencial tardío positivo relacionado con la función de las fibras C (latencia media de 377,1 ms) después de la estimulación dolorosa de la cara, lo que sugiere un aumento de descarga de tales fibras (71).
- CALIDAD ALTA** En un estudio que incluyó 55 pacientes (18 hombres y 37 mujeres) con enfermedad de Fabry, 40 pacientes con polineuropatía dolorosa y 43 sujetos con artritis reumatoide se ha validado un cuestionario de diez preguntas y tres pruebas exploratorias para fibra nerviosa fina (sensibilidad térmicas) y gruesa (sensibilidad vibratoria y táctil ligera), con el fin de la detección precoz de EF entre los pacientes con dolor crónico en las extremidades. Esta herramienta de cribado denominada FabryScan demostró para un valor de corte de 12 sobre 33 puntos una sensibilidad del 88 % y especificidad del 87%, identificando correctamente al 76 % de los pacientes (72).
- CALIDAD ALTA** En una reciente revisión sistemática (73) se obtuvo una prevalencia de depresión en los pacientes con EF que osciló en los diferentes estudios entre un 15 y un 62 %, con 46 %, en el estudio que incluyó un mayor número de pacientes, de los cuales el 28 % presentaban una depresión grave y un 72 % no diagnosticada. El factor que se asoció de forma más frecuente con la depresión fue el dolor neuropático, explicable dado que ambos se relacionan de forma directa e indirecta con la capacidad de adaptación funcional y social. Por otra parte, esta revisión también mostró que la EF podría asociarse a un patrón característico de deterioro cognitivo subcortical siendo la atención, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva los dominios más afectados; preservándose la función intelectual general, la memoria, la percepción la capacidad de nominación y las funciones cognitivas globales.
- CALIDAD MEDIA** En lo que se refiere a la afectación **OFTALMOLÓGICA** en pacientes con EF las alteraciones son frecuentes tanto en hombres como en mujeres, siendo la más característica la córnea verticillata,

aunque también se ha descrito otro enturbiamiento de la córnea tipo “bruma” que está menos caracterizado. Por otra parte, se han descrito tortuosidades en los vasos de la conjuntiva y la retina (tortuositas vasorum) y aneurismas en la conjuntiva, así como dos tipos de opacidades del cristalino, subcapsular anterior y posterior, siendo esta última la más característica (catarata de Fabry). Además los pacientes con EF pueden sufrir una neuropatía óptica subclínica con discretas pérdidas del campo visual muchas veces imperceptibles.

CALIDAD ALTA Combinando 2 estudios que incluyen 66 hombres y 32 mujeres con EF (74)(75) el 83,3 % de los varones y el 78,1 % de las mujeres presentaron anomalías vasculares en la conjuntiva así como un 66,6 % de varones y 18,8 % de mujeres tortuosidades en los vasos retinianos. Un 69,7 % de los hombres y un 71,9 % de las mujeres presentaban córnea verticillata, 84% presentaban enturbiamiento de la córnea tipo “bruma”. La presencia de cataratas anteriores se observó en el 28,7 % de los hombres y en el 9,4 % de las mujeres mientras que las cataratas subcapsulares posteriores aparecieron sólo en varones en 24,2 % de los casos. En el 37 % de los ojos estudiados se observó un aumento del punto ciego posiblemente relacionado con una neuropatía óptica subclínica.

En un estudio que comparó 22 pacientes adultos con EF con 11 pacientes tratados con amiodarona y diez controles, la presencia de córnea verticillata se observó con lámpara de hendidura en un 45,5 % de los pacientes con EF sin diferencias por sexo. Las características fueron similares a las alteraciones observadas en pacientes en tratamiento con amiodarona.

CALIDAD ALTA La concordancia entre el estudio mediante escáner de microscopía confocal con láser y la lámpara de hendidura fue del 100 %. Los micro depósitos en el estroma, presente en el 59 % de los pacientes con EF, tuvieron poco valor diagnóstico al observarse también en el 40 % de los sujetos sanos del grupo control, así como los cambios en la conjuntiva tarsal (76).

CALIDAD ALTA En otro estudio en que se incluyeron 10 pacientes adultos con enfermedad de Fabry, seis sujetos en tratamiento con amiodarona y ocho controles sanos el escáner con microscopía confocal con láser permitió demostrar diferencias morfológicas entre los depósitos corneales de los pacientes con EF y los producidos por la amiodarona. Además en un paciente con EF la microscopía confocal evidenció cambios ultra estructurales corneales en ausencia de córnea verticillata apreciable con lámpara de hendidura (77).

CALIDAD MEDIA En otro estudio donde se estudiaron tres hombres y tres mujeres con EF que portaban la misma variante genética, la utilización de microscopía confocal permitió observar alteraciones estructurales en la superficie epitelial ocular de todos los pacientes, incluida la única mujer sin cornea verticillata en el estudio con lámpara de hendidura. Por otra parte, mediante microscopía confocal se observaron dos patrones distintos de alteraciones en hombres y mujeres (78).

RECOMENDACIONES

P.5.1 ¿Cuál es la evaluación de síntomas y signos de afectación de órganos específicos que debe realizarse en pacientes con enfermedad de Fabry?

FUERTE **REC 5.1.1:** En todo paciente con enfermedad de Fabry **se recomienda** evaluar su posible afectación ORL (audiometría y vestibular), digestiva (alteraciones en ritmo intestinal, dolor abdominal), manifestaciones de dolor neuropático y afección cardiaca, renal y neurológica, independientemente de su fenotipo tardío o clásico.

DÉBIL	REC 5.1.2: En aquellos pacientes con fenotipos tardíos, sean renal, cardíaco o neurológico, se sugiere evaluar la afectación del resto de órganos diana con repercusión en pronóstico vital.
FUERTE	REC 5.1.3: Se recomienda realizar un seguimiento anual de la afectación cardíaca, neurológica o renal, para monitorizar deterioro y adoptar las decisiones terapéuticas oportunas. La monitorización renal ha de realizarse mediante una fórmula estandarizada de estimación de el filtrado glomerular (CKD-EPI) y la cuantificación de albuminuria.
FUERTE	REC 5.1.4: En pacientes con enfermedad de Fabry se recomienda realizar sistemáticamente un examen neurológico que debe incluir la valoración del dolor mediante cuestionarios específicos (Brief Pain Inventory, McGill Pain Questionnaire) y la exploración de la sensibilidad táctil y térmica. También debe realizarse un estudio de neuroimagen, preferiblemente una RM craneal para identificar lesiones de la sustancia blanca subcortical, infartos lacunares y corticales, pequeñas hemorragias y dolicoectasia vertebrobasilar. Además, debería evaluarse de forma rutinaria el riesgo de depresión y suicidio.
DÉBIL	REC 5.1.5: En pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere realizar pruebas sensibles para identificar alteraciones cognitivas.
FUERTE	REC 5.1.6: En pacientes con enfermedad de Fabry se recomienda no descartar la presencia de afectación neuropática aunque tengan una prueba electroneurográfica normal.
DÉBIL	REC 5.1.7: En pacientes con enfermedad de Fabry y alteraciones oculomotoras, desequilibrio o alteraciones de pares craneales bajos se sugiere descartar la presencia de una malformación de Chiari.
DÉBIL	REC 5.1.8: En sujetos que reciben tratamiento con fármacos con propiedades anfílicas como la amiodarona o la cloroquina, que pueden producir depósitos corneales se sugiere que el estudio mediante escáner de microscopía confocal con láser podría ayudar a diferenciarlos de los depósitos propios de la enfermedad de Fabry y cornea verticillata.

P.5.2 ¿En un paciente con enfermedad de Fabry, qué pruebas deben realizarse para confirmar que los síntomas y signos de cada afectación orgánica se deben a dicha enfermedad?

CALIDAD ALTA	<p>No hemos encontrado bibliografía que enfoque directamente la cuestión expuesta, aunque hay numerosos datos sobre cómo se está realizando en la práctica clínica habitual la atribución de signos y afectación orgánica de pacientes Fabry. Prácticas aceptadas por el conjunto de autores.</p> <p>En los ensayos clínicos pivotaes para estudiar efecto de tratamientos, la atribución de afectación de órgano diana se exigía como criterio de inclusión mediante biopsias con depósito de Gb 3, detectado mediante microscopía electrónica (79)(80), en concreto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depósitos Gb3 renales (células endoteliales capilares y otras células) • Depósitos Gb3 piel (células endoteliales capilares y otras células) • Depósitos Gb3 corazón (células endoteliales capilares y otras células) • Eliminación de Gb3 de riñón, plasma y orina
CALIDAD MEDIA	No obstante en los estudios sobre la historia natural de la enfermedad más recientes, evitan las medidas cruentas y se valora la afectación específica de enfermedad de Fabry de forma diferente a los pacientes con formas clásicas y no clásicas (tardías) de la enfermedad (10).

- CALIDAD MEDIA** Actualmente, en los hombres con **fenotipo clásico**, con afección sintomática en edades tempranas y actividad de la enzima alfa-galactosidasa de menos del 5 % de los controles normales, se considera que la presencia de proteinuria o AVCA o cardiopatía (alteraciones arrítmicas o hipertrofia ventricular) o de alteración de parámetros de función renal, medidas mediante técnicas o test no invasivos aceptados en la práctica clínica, son atribuidos a la EF (60)(81)(82)(83).
- CALIDAD MEDIA** En las pacientes **mujeres con fenotipo clásico** (afectación temprana y familia con dicha afectación), así como en los pacientes varones con fenotipo NO-clásico, por afectación tardía sea renal, cardíaca o neurológica se consideran como atribuidos a EF las afecciones orgánicas medidas con test no invasivos, siempre que se descarte otra posible causa alternativa de dicha afectación (34).
- CALIDAD MEDIA** En las pacientes **mujeres con fenotipo No-Clásico** y actividad de la alfa-galactosidasa conservada, por encima del 50 % de los controles sanos, hay que considerar individualmente que la afectación cardíaca o renal sea atribuible a la EF, planteándose la necesidad de biopsias que confirmen depósito de Gb3 en dichos órganos. Algunos estudios recientes, que utilizan métodos más precisos para medir la Liso-Gb3 en plasma, en concreto mediante cromatografía líquida con espectrometría de masas (MS/LC), consideran que una cifra elevada de este esfingolípido (>1,3nmol/L) es confirmatorio de EF, si se ha descartado otra alternativa como causa del daño orgánico (40).
- CALIDAD MEDIA** Para la evaluación de la afectación **CARDÍACA**, varios estudios analizan el papel del ecocardiograma y la Cardio RM. El uso del tiempo de relajación (T1 mapping) por Cardio RM es una herramienta muy útil en el diagnóstico de EF al permitir discriminar HVI debida a EF frente a otras causas, así como detectar precozmente depósitos miocárdicos antes de que aparezca HVI (84) (85) (86).
- CALIDAD MEDIA** Además el uso de captación tardía en Cardio RM para detectar fibrosis es especialmente útil en mujeres, ya que en la mitad de los casos éstas muestran un ecocardiograma normal (87).
- CALIDAD MEDIA** El ecocardiograma por su accesibilidad es la prueba inicial más adecuada para evaluar la afectación cardíaca en EF. Se han propuesto diversas técnicas para aumentar su valor diagnóstico, aunque no permiten discriminar la EF como causa de una HVI (88). El uso del Tei Index y Doppler Tisular muestran buena sensibilidad para detectar afectación cardíaca incluso en fases precoces, aunque son poco útiles para detectar fibrosis (86)(87).
- El estudio de la tasa de deformación miocárdica medida por rastreo de señales miocárdicas parece ser un buen marcador de miocardiopatía subclínica en EF (89) (90) (91).
- CALIDAD ALTA** Para la evaluación de la afectación **NEUROLÓGICA**, en un estudio se compararon mediante RM craneal, angioRM craneal e imagen por tensor de difusión 25 pacientes con EF con una edad media de $36,5 \pm 11$ años y 20 controles de similar edad, se determinó el diámetro de diferentes arterias cerebrales, el volumen total de lesiones en la sustancia blanca y la difusividad media global y se encontró que la medida del diámetro de la arteria basilar resultó ser superior a las otras determinaciones realizadas para identificar la afectación cerebral en la EF, con una sensibilidad del 95 %, especificidad del 83 % y una exactitud del 87 % usando 2,67 mm como punto de corte (92). En el mismo estudio se encontró una reducción significativa del volumen del hipocampo sobre todo en los varones, tras controlar por edad y extensión de lesiones en sustancia blanca y gris. Sin embargo, un análisis de los datos de la RM de 3.203 pacientes procedentes del estudio "Stroke in Young Fabry Patients (SIFAP 1)" de los cuales 21 fueron confirmados como EF y 13 como probable con un predominio de mujeres (70,6 % vs 40,7 %; $P < 0,001$) no encontró diferencias en los hallazgos de la RM entre los pacientes con ictus reciente con y sin EF incluyendo la extensión de la afectación de la sustancia blanca, la localización del infarto, la dilatación de la arteria vertebro basilar o la hiperintensidad de la señal T1 de los núcleos pulvinares del tálamo. En concreto esta alteración talámica no estaba presente en ninguno de los pacientes con EF pero se observó en seis casos sin EF (93).
- CALIDAD ALTA**

- CALIDAD MEDIA** En un estudio que comparó siete varones con EF, seis de ellos con dolor neuropático, y 10 hombres sanos, como ya se ha comentado, el estudio de conducción del nervio sural fue normal en todos ellos. A diferencia de los sujetos sanos, en los seis pacientes con EF que presentaban dolor neuropático se observó un potencial evocado tardío positivo relacionado con la función de las fibras C (latencia media de 377,1 ms) después de la estimulación dolorosa de la cara (71).
- CALIDAD ALTA** En un estudio que incluyó 55 pacientes (18 hombres y 37 mujeres) con EF, 40 pacientes con polineuropatía dolorosa y 43 sujetos con artritis reumatoide se ha validado un cuestionario de diez preguntas y tres pruebas exploratorias para fibra nerviosa fina (sensibilidad térmicas) y gruesa (sensibilidad vibratoria y táctil ligera), con la finalidad de la detección precoz de los pacientes con EF entre los pacientes con dolor crónico de extremidades. Esta herramienta de cribado denominada FabryScan demostró para un valor de corte de 12 sobre 33 puntos una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 87 %, identificando correctamente al 76 % de los pacientes (72).
- CALIDAD ALTA** La exploración **OFTALMOLÓGICA** se ha valorado en un estudio que comparó 22 pacientes adultos con EF con 11 pacientes tratados con amiodarona y diez controles, la presencia de córnea verticillata se observó con lámpara de hendidura en un 45,5 % de los pacientes con EF. Las características fueron similares a las alteraciones observadas en pacientes en tratamiento con amiodarona. La concordancia entre el estudio mediante escáner de microscopía confocal con láser y la lámpara de hendidura fue del 100%.
- Los micro depósitos en el estroma, presente en el 59 % de los pacientes con EF, tuvieron poco valor diagnóstico al observarse también en el 40 % de los sujetos sanos del grupo control, así como los cambios en la conjuntiva tarsal (76).
- CALIDAD MEDIA** En otro estudio en que se incluyeron 10 pacientes adultos con enfermedad de Fabry, seis sujetos en tratamiento con amiodarona y ocho controles sanos el escáner con microscopia confocal con láser permitió demostrar diferencias morfológicas entre los depósitos corneales de los pacientes con EF y los producidos por la amiodarona. Además en un paciente con EF la microscopia confocal evidenció cambios ultraestructurales corneales en ausencia de córnea verticillata apreciable con lámpara de hendidura (77).
- CALIDAD BAJA** En otra publicación donde se estudiaron tres hombres y tres mujeres con EF que portaban la misma mutación la utilización de microscopia confocal permitió observar alteraciones estructurales en la superficie epitelial ocular de todos los pacientes, incluida la única mujer sin cornea verticillata en el estudio con lámpara de hendidura. Por otra parte, mediante microscopia confocal se observaron patrones distintos de alteraciones en hombres y mujeres (78).

RECOMENDACIONES

P.5.2 ¿En un paciente con enfermedad de Fabry, qué pruebas deben realizarse para confirmar que los síntomas y signos de cada afectación orgánica se deben a dicha enfermedad?

DÉBIL	REC 5.2.1: Se sugiere realizar ecocardiograma como prueba inicial para detectar afectación cardíaca en enfermedad de Fabry. El ecocardiograma convencional puede no ser útil para evaluación en fases precoces de la enfermedad cuando no hay todavía HVI, por lo que se sugiere utilizar las siguientes técnicas: tasa de deformación miocárdica (“strain” y “strainrate”) y rastreo de señales miocárdicas (“speckle-tracking”).
FUERTE	REC 5.2.2: Se recomienda realizar Cardio RM para evaluar la afectación cardíaca en enfermedad de Fabry, aunque la ecocardiografía sea normal.
DÉBIL	REC 5.2.3: Se sugiere utilizar la Cardio RM (en especial el Tiempo de relajación T1) como prueba diagnóstica de que la HVI cardíaca es debida a la enfermedad de Fabry, y para evaluar la respuesta cardíaca tras TRE.
DÉBIL	REC 5.2.4: Se sugiere que la medida del diámetro de la arteria basilar mediante RM con un punto de corte de 2,67 mm puede ser útil para identificar la afectación cerebral en la enfermedad de Fabry.
DÉBIL	REC 5.2.5: Se sugiere que la atrofia del hipocampo identificada mediante RM podría ser útil como marcador de afectación cerebral en los pacientes con enfermedad de Fabry.
DÉBIL	REC 5.2.6: Se sugiere que la herramienta de cribado FabryScan podría ser útil para identificar el dolor originado por la enfermedad de Fabry.
DÉBIL	REC 5.2.7: Se sugiere que en pacientes con enfermedad de Fabry el estudio mediante potenciales evocados con láser de CO ₂ puede ser útil para identificar la afectación neuropática de fibras finas.
FUERTE	REC 5.2.8: En pacientes con enfermedad de Fabry se recomienda realizar un examen oftalmológico incluyendo la exploración con lámpara de hendidura para identificar la presencia de alteraciones corneales (Cornea verticillata).
FUERTE	REC 5.2.9: Se recomienda atribuir la afectación de órganos (neurológico, cardíaco o renal) a la enfermedad de Fabry en aquellos pacientes con diagnóstico fundamentado en presentación clínica compatible precoz, baja (<15%) o nula actividad de la enzima A-Galactosidasa en leucocitos y confirmación genética.
FUERTE	REC 5.2.10: Se recomienda descartar otras causas frecuentes de afectación orgánica en mujeres con fenotipo clásico (afectación temprana y familia con dicha afectación), así como en los pacientes varones con fenotipo NO-clásico, por afectación tardía sea renal, cardíaca o neurológica, antes de atribuir los síntomas a la enfermedad de Fabry.
DEBIL	REC 5.2.11: Se sugiere en mujeres con fenotipo No-Clásico y actividad de la alfa-galactosidasa conservada, evaluar individualmente si la afectación de órgano es atribuible a la enfermedad de Fabry, bien mediante estudio de depósitos de Gb3 en biopsia, o con la determinación de Liso-Gb3 en plasma con una concentración > 1,3nmol/l, siempre que la determinación sea con garantías al haber sido realizada con espectrometría de masas.

P.5.3 ¿En un paciente diagnosticado de enfermedad de Fabry la afectación orgánica renal, cardíaca, cerebral es predictiva para su pronóstico vital?

- CALIDAD MEDIA** La historia natural de la EF muestra que la afectación que condiciona el pronóstico vital de los pacientes es la afectación renal, cardíaca y neurológica central por la enfermedad (11). Confirmando varios estudios (57)(13) que la expectativa de supervivencia respecto a la población general está notablemente disminuida. En el estudio del Registro Fabry (57) se compara la expectativa vital de la muestra con la población de EEUU en el año del estudio, observándose una pérdida de 17 años en hombres (58,2 vs 77,7 años) y 4 años en mujeres (75,4 vs 80 a).
- CALIDAD BAJA** En un estudio británico (13), menos riguroso por ser producto de una encuesta y con bajo tamaño muestral, se describe una pérdida de 15 años (70 vs 85 a) de vida en pacientes mujeres portadoras de Fabry frente a la población femenina de Reino Unido, a pesar de la presentación tardía de la enfermedad.
- CALIDAD MEDIA** En el análisis del RF (57) se observa al comparar los sujetos de la muestra que fallecen frente a los supervivientes, una diferencia de 3-4 veces el riesgo de padecer afectación cardíaca / renal / AVCA, en hombres con una frecuencia del 90,7% vs 35,5%, y en mujeres del 83,3 % vs 20 %. Observándose entre 1.765 sujetos del registro, que a pesar de una presentación de la clínica más tardía en las mujeres no se aprecia diferencia por sexos en la edad de aparición de eventos orgánicos (mediana en el entorno de los 40 años de edad: Renal: 38 años; cardíaca 41-47 años; AVCA: 38-43 años (11).
- CALIDAD MEDIA** Varios estudios confirman que los pacientes con afectación RENAL presentan mortalidad por causa cardiovascular, lo cual es habitual en los pacientes renales avanzados independientemente de la etiología de la nefropatía (83)(94).
- CALIDAD MEDIA** Por lo que respecta a la afectación CARDÍACA, en un estudio transversal de pacientes del registro FOS antes de que se inicie TRE, se obtiene información sobre la afectación cardíaca en la historia natural de la EF. Son 2.869 pacientes (49 % varones) y se producen eventos cardiovasculares (definidos como IAM, Insuficiencia cardíaca o muerte cardíaca) en 137 (4,8 % de los varones y 3,7 % de las mujeres). La edad media fue significativamente menor en varones (45 vs 57 años) y se identifican como factores de riesgo para estos eventos la HTA y la HVI (95).
- CALIDAD ALTA** Un estudio de seguimiento analiza causas de mortalidad en el registro FOS (96). Son 1.453 pacientes, 699 varones, seguidos de 2001 a 2016. Mueren 42 y encuentra que la principal causa de mortalidad es la cardíaca (aunque no se puede asegurar que por afectación cardíaca 2º a la EF). La media de la masa de ventrículo izquierdo era mayor en los pacientes que fallecieron durante el seguimiento que los supervivientes.
- CALIDAD MEDIA** Otro estudio que también utiliza los datos de la base FOS, recoge su historial a la entrada en el registro (tanto no tratados como tratados). Son 714 pacientes (345 varones). Los síntomas cardíacos aparecen más precozmente en varones; son más frecuentes en pacientes con HVI (90 % con HVI y 50 % sin HVI). La mortalidad por causa cardíaca de familiares enfermos de los pacientes de la base FOS representa el 26 % de la mortalidad en estos familiares: es la primera causa de mortalidad en mujeres y la segunda en varones (62).
- CALIDAD MEDIA** En lo referido a la afectación NEUROLÓGICA, en un estudio en que se evaluó mediante RM la presencia de lesiones en la sustancia blanca cerebral, afectación de pequeños vasos, en 283 adultos con EF en su primera visita, se pudo comprobar la presencia de estas en el 45 % de los casos y su incremento con la edad (OR 1,12; IC95%: 1,09-1,15; p < 0,001). Significativamente, tanto los hom-

bres como las mujeres con formas clásicas de la enfermedad tenían más probabilidades de presentar lesiones en la sustancia blanca cerebral que los sujetos con formas no clásicas. OR ajustado por la edad de 8,72 (IC95%: 2,55-27,32; $p < 0,001$) y 2,11 (IC95%: 1,07-4,23; $p < 0,05$) respectivamente (10). En este mismo estudio se demostró que los pacientes tanto hombres como mujeres con formas clásicas de la enfermedad tenían mayor tasa de eventos clínicos y de desarrollo de complicaciones que los de fenotipo tardío (HR para hombres de 5,63; IC95%: 3,17-10 y HR para mujeres de 2,88; IC95%: 1,54-5,4) ($p < 0,001$).

RECOMENDACIONES

P.5.3 ¿En un paciente diagnosticado de enfermedad de Fabry la afectación orgánica renal, cardíaca, cerebral es predictiva para su pronóstico vital?

FUERTE	REC 5.3.1: Se recomienda evaluar y realizar un seguimiento de afectación orgánica cardíaca, renal y neurovascular de los pacientes con enfermedad de Fabry, dado que son los determinantes de su mortalidad temprana, con vista a la toma de las decisiones que correspondan a la gravedad de su afectación.
FUERTE	REC 5.3.2: Se recomienda una correcta evaluación de la carga de enfermedad cardíaca para establecer un pronóstico, ya que las alteraciones cardíacas suponen la principal causa de mortalidad en el paciente con enfermedad de Fabry.
DÉBIL	REC 5.3.3: Se sugiere que la identificación mediante RM en sujetos con enfermedad de Fabry de lesiones en la sustancia blanca cerebral supone un mayor riesgo de padecer una forma clásica de la enfermedad y por tanto un peor pronóstico.

P.5.4 ¿En los pacientes con enfermedad de Fabry alguna escala de gravedad tiene sensibilidad y especificidad para predecir pronóstico vital / evolución / beneficio de las terapias?

CALIDAD BAJA	Existen varios sistemas de puntuación y valoración de la gravedad y el pronóstico de la EF. El Mainz Severity Score Index (MSSI) (97) se compone de cuatro secciones que cubren respectivamente signos y síntomas generales, neurológicos, renales y cardiovasculares. Cada sección es evaluada por un especialista en cuanto a la presencia o no de determinados síntomas y signos. Se elaboró una ponderación de cada uno de los ítems incluidos en cuanto a su contribución a la morbilidad de acuerdo con la experiencia de los investigadores. A cada ítem se le atribuye una puntuación que se suma para obtener el cómputo total. Esta puntuación MSSI se clasificó en franjas de gravedad: leve (<20), moderado (20-40), y grave (>40). En el estudio de validación inicial se usó el cuestionario en 39 pacientes antes de iniciar tratamiento (24 hombres y 15 mujeres heterocigóticas) con demostración de enfermedad. Como grupo control se reclutaron 23 pacientes con síntomas similares a Fabry en los que finalmente se descartó la enfermedad (97). El estudio encontró diferencias entre los pacientes de EF y los de otras patologías, asimismo detectó una reducción de la puntuación de gravedad tras un año de tratamiento. No se informó de los criterios de selección de pacientes, de la reproducibilidad de las medidas, ni de la adopción de medidas para evitar sesgos del observador.
CALIDAD BAJA	El índice MSSI ha sido utilizado en varios estudios para valorar el efecto del tratamiento a lo largo del tiempo (98), diferencias entre pautas de tratamiento (99)(100) y para comparación de las características clínicas con marcadores genéticos y/o epigenéticos (101).

CALIDAD BAJA Otro estudio presentó el desarrollo del cuestionario DS3, mediante los dominios y los ítems del sistema de puntuación de gravedad (102). Se elaboró mediante una técnica de grupo nominal entre los autores y después consulta a otros expertos en Fabry mediante encuesta. La tasa de respuesta a la encuesta sobre ítems a incluir fue del 35 %. Después se crearon perfiles de pacientes “tipo” y los puntúan con la escala elaborada 1-10, seguido de una discusión y una segunda ronda. Se elaboran puntuaciones sobre la gravedad, así como sobre el cambio entre visitas y la posibilidad de que empeore el pronóstico. Se le pidió al grupo de expertos que votara la validez de contenido y la viabilidad en una escala ya existente (clinical global impression (CGI)). Se determinó también la mínima diferencia clínicamente relevante de la escala, con un cuestionario a los expertos sobre cambios importantes en el pronóstico usando los perfiles de pacientes.

CALIDAD BAJA Gibas et al (59) evalúan un cuestionario elaborado por los propios investigadores para medir sintomatología de la EF (incluido el dolor) y las percepciones del paciente acerca de las evaluaciones médicas del dolor de la EF. El cuestionario consistió en escalas de calificación Likert de cinco puntos y preguntas sí / no centradas en las percepciones del paciente sobre el dolor relacionado con EF, que incluyen descripciones cuantitativas del dolor neuropático (p. Ej., Intensidad, frecuencia) y calidad de vida. La consistencia interna del cuestionario fue alta. Se estudiaron las diferencias entre sexos en intensidad, tipo de dolor y repercusiones en su calidad de vida, de los 454 cuestionarios solicitados finalmente se respondieron 88 (M 51, 58 %) 19,46 %. No encontraron diferencias en cuanto a intensidad del dolor entre sexos ni en tipo de dolor y sí en cuestión de mejoría a lo largo del tiempo a favor de los hombres, explicando este hallazgo por posible diagnóstico más tardío y consecuente tratamiento más tardío. En este estudio no están especificadas características clínicas/fenotípicas de los pacientes, años de evolución de la enfermedad y/o si estaban en tratamiento enzimático, por lo que no se pueden extraer conclusiones en cuanto a dichos aspectos. Así mismo, podría tener un sesgo de selección dada la baja tasa de respuesta y la posibilidad de contestar los pacientes con mayor vivencia del dolor.

RECOMENDACIONES

P.5.4 ¿En los pacientes con enfermedad de Fabry alguna escala de gravedad tiene sensibilidad y especificidad para predecir pronóstico vital / evolución / beneficio de las terapias?

DÉBIL **REC 5.4:** La evidencia revisada no permite recomendar el uso de los instrumentos disponibles con fines predictivos sobre el pronóstico de la enfermedad. **Se sugiere** su uso para evaluar la evolución de la enfermedad o los efectos del tratamiento específico, en la medida de lo posible por observadores independientes.

CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Preguntas a responder:

P.6.1.1 ¿En pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry con afectación orgánica en estadio inicial / intermedio/ avanzado, la terapia de reposición enzimática (TRE) mejora la evolución de la afectación de órganos diana / supervivencia / calidad de vida?

P.6.1.2 En pacientes con enfermedad de Fabry confirmada en similar situación clínica ¿tiene la misma efectividad clínica para detener la evolución y la afectación de órganos o mejorar la calidad de vida y el pronóstico vital el tratamiento con Agalsidas A que el tratamiento con Agalsidas B a las dosis recomendadas para cada una?

P.6.1.3 ¿Cuál es la dosis y pauta de administración de la TRE que muestra mayor efectividad contra la progresión de cada afectación orgánica?

P.6.1.4 ¿Con qué nivel de déficit enzimático la TRE ha demostrado beneficio clínico?

P.6.1.5 ¿En una mujer embarazada la TRE tiene un claro balance beneficio / daño favorable para la mujer o el feto?

P.6.2 ¿Cuál es el momento más idóneo para iniciar la TRE en términos de beneficio clínico en afectación del órgano / supervivencia/calidad de vida, según su fenotipo?

P.6.3 En pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento de sustitución enzimática ¿cuál es la actuación ante el desarrollo de anticuerpos anti-agalsidas?

P.6.4 ¿Cuál es el valor de la determinación de Gb3 / Liso-Gb3 para el seguimiento de la efectividad del tratamiento?

P.6.5 ¿A partir de qué afectación orgánica avanzada el paciente no se beneficia de TRE? ¿Hay criterios de fracaso terapéutico?

P.6.6 ¿La terapia con chaperonas u otros fármacos específicos para enfermedad de Fabry ha demostrado ser efectiva en asociación y/o alternativa a TRE?

P.6.1.1 ¿En pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry con afectación orgánica en estadio inicial / intermedio/ avanzado, la terapia de reposición enzimática (TRE) mejora la evolución de la afectación de órganos diana / supervivencia / calidad de vida?

El conocimiento de la eficacia de la terapia de reposición enzimática (TRE) en la enfermedad de Fabry (EF) está condicionado por los siguientes factores: 1) por la escasez de ensayos clínicos controlados (ECC), 2) la corta duración de los mismos para una enfermedad crónica y de curso insidioso, 3) información limitada en los ECC sobre desenlaces clínicos o de resultados en salud, 4) heterogeneidad en las características clínicas de pacientes incluidos en los ECC, 5) reducido tamaño muestral, 6) ausencia de comparaciones frente a frente entre las dos formulaciones de agalsidas, y 7) diferencias en las características de las dos moléculas de TRE administradas en los ECC, que conduce a la distinta recomendación de la ficha técnica para cada una de las dos formulaciones aprobadas de TRE, la agalsidas alfa (**AGAL-A**) (0,2mg/kg/ 2 semanas) o agalsidas beta (AGAL-B) (1 mg/kg/2 s).



Además de los ECC, con el objetivo de incrementar el conocimiento en este tema en términos de efectividad en la práctica clínica habitual, existen estudios de extensión de los ECC prospectivos abiertos, estudios de cohortes a partir de información de registros y estudios transversales, que con las limitaciones propias de estos tipos de diseños (principalmente ausencia de enmascaramiento, habitualmente sin grupo control, heterogeneidad en las variables recogidas y los métodos de recolección de la información, entre otros) arrojan en ocasiones resultados sobre los desenlaces clínicos y en salud contradictorios entre sí o con los ECC.

Por ello, fundamentalmente basamos esta revisión en los 3 metanálisis publicados, una revisión sistemática que combina los resultados de los estudios de extensión de los ECC con cohortes prospectivas, y una gran cohorte prospectiva. Los criterios de efectividad los limitamos exclusivamente a desenlaces clínicos y obviamos resultados de marcadores biológicos subrogados como proteinuria o depósitos tisulares de Gb3 o plasmáticos de Liso-Gb3.

Respecto a los metanálisis, hay que destacar una revisión Cochrane que ha sido actualizada recientemente (103), en ella se combinan datos de 9 ECC con 361 pacientes seguidos al menos durante 6 meses. Otro metanálisis que incluye 10 artículos, algunos de ellos con datos recurrentes en periodos distintos de los mismos pacientes (104); y un tercer estudio que realiza una revisión sistemática de 31 artículos de cohortes prospectivas y combina en metanálisis 6 EC (105). Las otras dos publicaciones son el seguimiento de la cohorte de 190 pacientes británicos durante 3,5 años (106) y una reciente revisión sistemática que combina 39 de un total de 77 estudios de cohortes, en los que se dispone de datos de TRE sobre 15.304 pacientes seguidos una media de 3,5 años (107). Cuando faltan datos en estas fuentes, se complementan con otros estudios menos rigurosos en sus diseños o ejecución.

CALIDAD BAJA

Respecto al efecto de la TRE sobre **LA MORTALIDAD**, en la revisión Cochrane que aporta datos desagregados de mortalidad de un artículo sobre 50 pacientes tratados a dosis estándar de AGAL-B frente a 31 del grupo placebo, se observa un RR de muerte en los tratados de 1,85 (IC 95%: 0,08 a 43,96), poco precisa por la ocurrencia de un solo evento en los 6 meses de seguimiento (103).

CALIDAD MEDIA

En el trabajo que combina datos de estudios de cohortes (107), la diferencia de mortalidad a los 3 años en los grupos de pacientes según el tipo de TRE no es estadísticamente significativa, aunque parece observarse una tendencia a menor incidencia en los pacientes tratados a dosis estándar de AGAL-B, tal como se aprecia en los datos de la Tabla 6.1, que recogen también el número de pacientes seguidos.

Tabla 6.1: Mortalidad a los 3 años según tipo de TRE (combinación de estudios, 107)

Tipo de TRE; Pacientes	Proporción de muertes A los 3 años	Comentarios
AGAL-A; 344	9 % [IC 95%: 3 a 16)	GRAN HETEROGENEIDAD entre estudios
AGAL-B; 1053	4,4 % [IC 95%: 2 a 20)	No Significativa frente a NO-TRE ni AGAL-A
NO-TRE; 812	10,8 % (IC 95%: 2 a 25)	GRAN HETEROGENEIDAD entre estudios

(TRE: Terapia de reposición enzimática; IC: Intervalo de confianza)

CALIDAD MEDIA

La mortalidad en otros dos estudios se informa agregada en un combinado de eventos “mayores”, que engloba además la ERC avanzada, considerado como inicio de diálisis, eventos cardiacos como



infarto o necesidad de marcapasos, o complicaciones neurológicas como AIT/ AVCA. En un grupo de 40 pacientes con EF avanzada de la cohorte alemana del Registro Fabry, seguidos 6 años de TRE con AGAL-B, frente a un grupo control similar sin TRE, el riesgo de eventos mayores no se relacionó con recibir o no la TRE, sino con la afectación orgánica basal. Así el RR de algún evento mayor que incluye mortalidad fue de 2,74 (IC 95%:1,13 a 6,66; $p = 0,025$) o del 1,47 IC95%:1,05 a 2,05; $p = 0,026$) en los sujetos que tenían ya insuficiencia cardiaca mantenida o proteinuria mayor de 1 gr respectivamente, frente a los que no presentaban afectación cardiaca o renal avanzada, independientemente de la TRE(108). Mientras que en la cohorte del Canadian Fabry Disease Initiative (109), que incluye al 91 % de los pacientes del país, en un seguimiento durante 5 años de un grupo de 86 personas con EF más avanzada frente a 92 con menor afectación en TRE bien con AGAL-A o B, la incidencia de eventos mayores incluyendo mortalidad fue del 25, 4 % vs 8,1 % ($p < 0,04$) y del 30,4 % vs 9,1 ($p < 0,03$) en hombres y mujeres respectivamente, que representa un RR de un desenlace mayor combinado de 1,93 ($p 0,03$). Datos que apoyan la necesidad de inicio temprano de la TRE, al observar que cuando la evolución de la EF está establecida con afectación de órganos diana (renal cerebral; cardiaco) la TRE llega tarde para evitar eventos mayores en dichos órganos y disminuir mortalidad. Conclusión consistente con los estudios en los que al estratificar el efecto beneficioso de la TRE en los desenlaces, el efecto siempre es mayor en los sujetos con más ligera afectación orgánica basal (110).

CALIDAD MEDIA

El efecto de la TRE para evitar el **DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL** en pacientes con el fenotipo clásico de EF, se estudia en el metanálisis que combina los resultados de la AGAL-B a lo largo de 18 meses en 50 pacientes frente a 31 pacientes con placebo (103) , el deterioro respecto a la basal de al menos el 33 % del filtrado glomerular estimado (FG) tiene un RR de 0,87 (IC 95%: 0,37 a 2,04), sin alcanzar significación estadística.

El efecto de la TRE sobre las complicaciones renales en el análisis combinado de ECC y cohortes prospectivas (107) se muestran en la tabla 6.2.

Tabla 6.2: Deterioro de función renal a los 18 meses (combinación de estudios, (107)

Tipo de TRE; pacientes	Proporción de ERC avanzada	Comentarios
AGAL-A; 168	15,3 % [IC 95% 4,8 a 30,3)	GRAN HETEROGENEIDAD entre estudios
AGAL-B; 1044	6 % [IC 95% 4 a 7)	Significativa mejora AGAL-B vs NO-TRE; Pero no entre las 2 AGAL
NO-TRE; 1698	21,4 % [IC 95% 15,22 a 28,35)	NS entre AGAL-A y NO-TRE

(TRE: Terapia de reposición enzimática; ERC: Enfermedad renal crónica; NS: No significativo; IC: Intervalo de confianza)

CALIDAD BAJA

Efecto que se confirma en la cohorte de 192 pacientes británicos con TRE seguidos 3 años de los que recogieron datos prospectivos, donde frente al deterioro del FG $-0,95 \text{ ml/min/1,73m}^2 / \text{año}$ en no tratados, se observa una mejoría anual, alcanzando a los 3 años de TRE un FG de $+ 4,35 \text{ ml/min/1,73m}^2$ siendo significativa la mejoría en mujeres, pero no en hombres (106). En una cohorte del registro FOS, de 181 pacientes tratados con AGAL-A durante 5 años, al comparar el deterioro del FG con la esperada por la historia natural de cohortes históricas se observa un descenso anual de $2,46 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, frente al descenso esperado de $7 \text{ ml/min/1,73m}^2/\text{año}$ ($p 0,009$) (111). Con resultados similares en ambos sexos (112). Protección del deterioro renal que también se observa en el seguimiento a 5 años de tratados con AGAL-B en el Registro Fabry, con mayor beneficio



CALIDAD MEDIA en menores de 40 años o el FG mayor de 60 ml/min (113), encuentran un significativo enlentecimiento en el deterioro del FG si la proteinuria era menor de 1 gr y la glomeruloesclerosis < 50 % ($-1 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$) frente a los de afectación renal más grave ($-7,5 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2/\text{año}$ ($p 0,003$)) (110). Encontrándose también beneficio de la TRE en 417 pacientes con función renal en estadio 3-4, con un deterioro medio del FG de $-6,80$ (IC95 % $-9,74$ a $-3,86$) sin tratamiento frente a los tratados $-3,04$ (IC95 % $-4,99$ a $-1,09 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$) tras un seguimiento medio de 4,5 años (113).

CALIDAD BAJA El efecto en **LA CALIDAD DE VIDA relacionada con la salud** ha sido estudiada en 180 pacientes del registro FOS tratados durante 5 años con AGAL-A (111), observándose una significativa mejoría de la desviación media de la puntuación basal del EQ-5D ($+0,07$; DE: 0,25) frente a un deterioro observado en muestra de la población general ($-0,24$; DE $-0,3$); mientras que en un estudio de 342 pacientes con afectación digestiva de la cohorte europea del FOS no encuentran diferencias en la puntuación del cuestionario (114)(58). Por su parte en un trabajo que reporta la evaluación mediante el SF-36, que en puntuación de 0 a 100 en sus 8 dimensiones se considera que la variación mínima clínicamente relevante es de 7 puntos, la respuesta de 103 pacientes en los que se dispone de datos de un total de 3.000 del RF, muestra una situación basal de la calidad de vida deteriorada tanto en mujeres (situación mental: $45,9 \pm 1,4$; rol físico $36,8 \pm 1,53$) como en hombres (situación mental: $46 \pm 1,22$; rol físico: $38 \pm 8-1.9$), con una mejoría media de 10 puntos en salud general, rol físico y papel social tras 2 años en TRE con AGAL-B (115). Aunque estos estudios individuales encuentran un efecto beneficioso de la TRE sobre la calidad de vida en EF, en una revisión sistemática sobre calidad de vida en pacientes con EF, se incluyeron 54 artículos donde se evaluaron los tipos de cuestionarios utilizados en dichos pacientes, los resultados de estos comparados con la población general y los efectos de la TRE, pero por la heterogeneidad y poca calidad de la mayoría de estudios, no se pudo obtener resultados concluyentes (116).

CALIDAD MEDIA

El beneficio clínico de la TRE sobre la calidad de vida en pacientes con fenotipo tardío no se ha evaluado de forma separada a los pacientes con fenotipo clásico.

CALIDAD BAJA El efecto de la TRE mediante AGAL-A sobre **LA SINTOMATOLOGÍA DIGESTIVA** (diarrea, retortijones, dolores cólicos) estudiado en la cohorte europea del FOS (58) reporta una reducción absoluta del riesgo de diarrea del 8% y del dolor abdominal del 24 % con un NNT de 7 personas en 2 años, que se confirma en una cohorte de 11 pacientes seguidos durante 1 año con AGAL-A, pasando de una frecuencia de diarrea de 6/11 antes de la TRE con AGAL-A a 3/11 después; y el dolor que interfiere con actividades básicas de la vida diaria de 8/11 a 2/11 de los pacientes (117).

CALIDAD ALTA Por lo que se refiere a la afectación **NEUROLÓGICA**, una revisión sistemática que incluyó las publicaciones de 77 cohortes de pacientes con EF se observó una reducción significativa de complicaciones cerebrovasculares en pacientes tratados con AGAL-B (3,5 %, 1.062 pacientes incluidos) frente a los pacientes tratados con AGAL-A o sin tratamiento (10,5%, 339 pacientes incluidos y 17,8 %, 5.544 pacientes incluidos respectivamente) entre los que no hubo diferencias significativas (107).

CALIDAD BAJA Una reciente revisión Cochrane que evaluó nueve ensayos clínicos que incluían 351 pacientes tratados con AGAL-A o B sólo encontró uno con AGAL-A frente a placebo que demostró mejoría del dolor medido por la escala Brief Pain Inventory (BPI) tras tres y seis meses de tratamiento con diferencia media de $-2,1$ puntos (IC95%: $-3,79$ a $-0,41$) y de -2 puntos (IC95%: $-3,66$ a $-0,34$) respectivamente. No se identificaron ECC con AGAL-B que evaluaran el dolor ni estudios que compararan ambos tratamientos. No se comprobó un efecto significativo sobre la prevención de eventos cerebrovasculares (103).



- CALIDAD MEDIA** En un estudio realizado con los datos de 545 pacientes del registro FOS de los cuales 92 habían realizado dos años de tratamiento con AGAL-A se comprobó que al cabo de este tiempo existía una mejora de las puntuaciones referidas a dolor actual y media de dolor de la escala BPI ($p < 0,05$) (118).
- CALIDAD ALTA** Una actualización de los datos del registro FOS con 714 pacientes disponibles de los cuales había información referente al dolor tras dos años de tratamiento con AGAL-A en 81 casos y tras tres años en 62 de un total de 242 pacientes que iniciaron tratamiento demostró utilizando la escala BPI una disminución significativa de la puntuación de los apartados de “peor dolor”, “último dolor”, “dolor medio” y “dolor actual” a los 24 meses, y a los 36 meses para los apartados “dolor actual” y “dolor medio”. Por otra parte, ninguno de los pacientes sin dolor inicialmente pasó durante la TRE al grupo con dolor grave (114).
- CALIDAD MEDIA** En un estudio de cohortes que incluyó 40 mujeres con EF entre 14 y 76 años tratadas con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg cada dos semanas en la escala BPI la puntuación del ítem “el peor dolor de todos” se redujo de forma significativa tras 12 meses de tratamiento ($4,6 \pm 2,9$ vs $3,3 \pm 2,9$; $p = 0,001$) manteniéndose este efecto durante 4 años de seguimiento (119).
- CALIDAD BAJA** En otro estudio se describe como a pesar del tratamiento con AGAL-A que fue capaz de reducir el número y la extensión de los angioqueratomas se produjo la aparición de dolor en dos hermanos que previamente no lo presentaban (120).
- CALIDAD MEDIA** En un estudio que incluyó 22 varones con EF y 20 controles de similar edad se demostró que el tratamiento con AGAL-B mejoró significativamente los umbrales de percepción de la sensibilidad vibratoria, para el frío y el dolor quemante así como el dolor neuropático evaluado mediante la escala TTS (Total Symptom Score) al cabo de 18 meses de tratamiento a dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas ($1,76 \pm 1,97$ vs $0,83 \pm 1,53$; $p = 0,038$). Esta mejoría no se observó en los primeros 6 meses de tratamiento. Un paciente sin dolor previo comenzó a presentarlo a pesar del tratamiento y en cuatro casos aumento levemente (121).
- CALIDAD BAJA** En otro estudio en 22 pacientes varones con EF sin afectación renal o de SNC tratados con AGAL-B entre 18 y 23 meses y en 15 controles sanos de similar edad se analizó las respuestas nerviosas simpática y parasimpática comprobándose que el intervalo RR en el ECG cambiaba menos en los controles y en los sujetos tras tratamiento en comparación con los pacientes antes del tratamiento ($p < 0,05$). De la misma forma la aceleración de la frecuencia cardiaca fue menor al pasar del decúbito a la bipedestación en pacientes no tratados que una vez tratados y en los controles (122).
- CALIDAD MEDIA** En un estudio realizado en 6 pacientes tratados con AGAL B y seguidos durante tres años, se pudo comprobar una reducción significativa del dolor neuropático a los tres años respecto a la situación pre TRE evaluados mediante una escala visual analógica: intensidad de las crisis de Fabry (100 vs 34; $p < 0,02$) e intensidad de las acroparestesias (45 vs 8; $p < 0,02$), así como de su frecuencia e intervalo en días de crisis de Fabry (90 vs 185; $p < 0,05$) e intervalos de acroparestesias (43 vs 220; $p < 0,05$). Sin embargo, durante los primeros seis meses de tratamiento no se observó mejoría e incluso aumentó la frecuencia de las acroparestesias. Al año de tratamiento se mantenía la intensidad de las crisis de Fabry pero mejoraron su frecuencia y la intensidad de las acroparestesias. A los dos años todos los parámetros bajaron salvo en un paciente (123).
- CALIDAD MEDIA** Un grupo que analizan 36 pacientes varones con EF y 10 voluntarios sanos de similar edad comprobó que la TRE con AGAL-A mejoraba las alteraciones del flujo arterial cerebral medidas con diferentes métodos en los pacientes con EF (124)(125)(126).

CALIDAD MEDIA En un análisis post hoc que analizó los resultados de un ensayo clínico en fase IV en el que 72 varones y 10 mujeres con EF y afectación renal leve-moderada se aleatorizaron para recibir TRE con AGAL-B o placebo se pudo comprobar mediante RM en 25 de los sujetos tratados y en 16 de los sujetos en el grupo placebo que no hubo diferencias en la cantidad de lesiones en la sustancia blanca cerebral durante el seguimiento de 12-33 meses. Sin embargo, si hubo diferencias en la proporción de pacientes tratados cuyas lesiones se mantuvieron estables o se redujeron, ocho de 18 (44 %) frente a 4/13 (31 %) en el grupo placebo ($p = 0,014$) (127).

CALIDAD ALTA El efecto de la TRE sobre la **AFECTACIÓN AUDITIVA** de la EF se valoró en un ensayo clínico abierto de seis meses en que se comparó el tratamiento con AGAL-A en 7 pacientes frente a 8 pacientes placebo durante seis meses con extensión posterior hasta 24 meses de tratamiento para los dos grupos, se comprobó que durante los primeros seis meses los dos grupos perdieron 4,3 dB de audición ($p = 0,002$) sin diferencias entre tratados y no tratados. En la fase de extensión a los 18 meses la audición neurosensorial para altas frecuencias se incrementó en 2,1 dB ($p = 0,02$) y en 4,9 dB ($p = 0,004$) a los 30 meses, sin que esta mejoría dependiera de la situación previa de los pacientes: cuatro tenían inicialmente pérdidas de audición para altas frecuencias en ambos oídos y siete en uno solo (128). En un estudio de pacientes con EF procedentes del registro FOS tratados con AGAL-A que incluyó 18 varones de entre 3 y 54 años y 8 mujeres de entre 10 y 62 años se encontró que tras una media de 12 meses de TRE (rango: 5-36 meses) los pacientes con pérdidas auditivas leves o moderadas mejoraron entre 4-7 dB en la mayoría de las frecuencias ($p < 0,05$). En los sujetos sin alteraciones auditivas (< 10 dB de desviación respecto al centil 50) o en aquellos con pérdidas importantes (más de 40 dB) el tratamiento no produjo cambios (129).

CALIDAD MEDIA

CALIDAD ALTA En un estudio en que se analizó la función vestibular mediante la prueba de impulso cefálico (HIT) en 21 sujetos con EF de entre 22 y 71 años, 13 varones de los que cinco recibieron tratamiento con AGAL-A y 8 mujeres de las que tres recibieron TRE, se encontraron alteraciones vestibulares en el 71% de los casos (11 hombres y 4 mujeres), bilateral en cinco hombres y una mujer y unilateral en seis hombres y tres mujeres. En los 8 pacientes que recibieron tratamiento durante una media de 12 meses se evidenció una tendencia a la mejoría de las alteraciones vestibulares que no alcanzó significación estadística ($p = 0,1$) (130).

El efecto de la TRE sobre la **AFECTACIÓN CARDÍACA** en EF ha sido evaluada en numerosos estudios:

Los resultados de los distintos Ensayos Clínicos se muestran resumidos en la siguiente tabla 6.3. Son estudios en general de calidad media, siendo de mayor calidad el estudio de Banikazemi (131) y de baja calidad los ensayos no controlados.

Tabla 6.3: Efecto de la TRE sobre la patología cardíaca en la EF: Ensayos clínicos.

Tipo estudio; Autor	Pacientes	Comparación	Medición	Resultado
ECC; Hughes (132)	14 varones	AGAL Alfa vs placebo	HVI por RM	Reducción masa VI
ECC; Banikazemi (131)	82 paciente con ERC leve – moderada	AGAL Beta vs placebo	Eventos cardíacos	Beneficio no significativo (3/51 vs 4/31)
ECC; Bierer (133)	6 pacientes	AGAL Alfa vs placebo	Test cardiopulmonares	Mejoría no significativa
ECC; Thurberg (37)	58 pacientes	AGAL Beta vs placebo	Depósitos endomiocárdicos de Gb3	Aclaramiento depósitos (70 % vs 3 %)
ECC; Eng (79)	57 pacientes	AGAL Alfa vs placebo	Depósitos endomiocárdicos de Gb 3	Eliminación de depósitos con TRE sin cambios con placebo
EC no controlado; Baehner (134)	15 mujeres heterocigotas	AGAL Alfa	HVI por ecocardiograma	Reducción significativa de la HVI
EC no controlado; Weidemann (135)	32 varones	AGAL Beta	Parámetros ecocardiográficos y funcionales	Reducción de la HVI. Mejoría test ejercicio si no fibrosis
EC no controlado; Kallioski (136)	7 varones	AGAL Alfa	Reserva de perfusión miocárdica por PET	No mejoría

(Abreviaturas en texto)

Numerosos estudios de seguimiento evalúan el efecto de la TRE, se sintetizan en la siguiente tabla 6.4. Son todo estudios de calidad media/baja.

Tabla 6.4: Efecto de la TRE sobre la patología cardíaca en la EF: Estudios de cohortes

Autor	N.º pacientes	Seguimiento	Medición	Resultado
Kovasevic (137)	29	37 meses	HVI por ecocardiograma	No mejoría
Imbriaco (138)	11 (AGAL Beta)	45 meses	HVI por RM	Mejoría de HVI
Lobo (139)	36	No datos	Test ejercicio	No mejoría
Collin (140)	30 (AGAL Alfa)	4.5 años	Masa de VI por RM	Reducción de 30 %
Kampmann (141)	45 (AGAL Alfa)	10 años	Diversos parámetros	Mejoría clase funcional. Reducción de masa VI en varones
Rombach (33)	58 (AGAL Alfa o Beta)	5 años	Eventos cardíacos	Disminuye riesgo de eventos por cada año de TRE
Beck (118)	52 (AGAL Alfa)	2 años	Masa de VI por ecocardiograma	Reducción de masa de VI
Mehta (111)	181 (AGAL Alfa)	5 años	Parámetros ecocardiográficos	Estabilización o mejoría de HVI en el 70 % y de la función sistólica en el 80 % de los pacientes
Beck (96)	164 (AGAL Alfa)	Retrospectivo	Masa VI ecocardiograma	Menor progresión de HVI
Kramer (142)	59	5 años	Fibrosis miocárdica por RM	Aumento de la fibrosis
Rivera (143)	33 (AGAL Alfa)	4	HVI por Ecocardiograma	No cambios en HVI
Wyatt (106)	288	3,5 años	Masa VI por ecocardiograma	Tendencia a disminuir masa de VI por año de tratamiento
Parini (98)	30	1,5 años	MSSI score	Mejoría puntuación cardiovascular
Talbot (94)	25	10 años (retrospectivo)	Eventos cardíacos	Mayor incidencia en ERC
Germain (140)	115 (AGAL Beta)		HVI por ecocardiograma	Mejoría en menores de 30 años

(Abreviaturas en texto)

Revisiones y Metanálisis sobre efecto de TRE en afectación cardíaca:

CALIDAD MEDIA

Una revisión sistemática (145) analiza estudios sobre la efectividad de TRE. Encuentra 3 ECC y 11 ensayos no aleatorizados. Sólo se ofrecen datos sobre duración de QRS e hipertrofia ventricular por ecocardiograma. Concluye que aunque, con limitaciones, parece existir una tendencia a mejoría de la duración del QRS y la HVI con TRE.



CALIDAD MEDIA	Un metanálisis (105) incluye 6 ECC que evalúan la eficacia de TRE. Los resultados sobre la HVI en varones (2 ECC) muestran resultados variables, mientras que en pacientes sin HVI inicial se encuentra que la masa de VI aumenta aunque en menor medida que los no tratados, en los pacientes con HVI se produce una estabilización a diferencia de los no tratados. En mujeres (3 ECC) se produce una disminución de la masa de VI en mujeres con HVI y una estabilización en mujeres sin HVI basal (mayor efecto cuanto mayor el grado de HVI basal).
CALIDAD MEDIA	Una revisión Cochrane (103) recoge resultados de 3 ECC no encuentra diferencias entre pacientes tratados frente a placebo en lo referente a eventos, cardíacos, test de tolerancia al ejercicio ni grado de HVI.
CALIDAD ALTA	El Dib (107) realiza una revisión sistemática combinando con análisis cuantitativo datos de estudios de cohortes. Para pacientes tratados con AGAL-B (3 estudios) encuentra beneficio en evitar eventos cardiovasculares respecto a los no tratados, no encuentra diferencias entre los pacientes tratados con AGAL-A (4 estudios) frente a no tratados.
CALIDAD ALTA	Del conjunto de la revisión se desprende que la respuesta a la TRE es variable entre subgrupos de pacientes y según la agalsidasa utilizada, sugiriéndose que la agalsidasa puede enlentecer la progresión de la EF, con ligeras mejorías en las lesiones y funcionalidad en los órganos afectados (104), mejoría a la que sin duda contribuyen los tratamientos asociados para control de la HTA, la proteinuria o la prevención de AVCA, mediante IECA/ARA-II, estatinas o AAS (109)(111)(113).

RECOMENDACIONES

P.6.1.1 ¿En pacientes diagnosticados de enfermedad de Fabry con afectación orgánica en estadio inicial / intermedio/ avanzado, la terapia de reposición enzimática (TRE) mejora la evolución de la afectación de órganos diana / supervivencia / calidad de vida?

FUERTE	REC 6.1.1.1: Ante los primeros síntomas de enfermedad de Fabry o signos de afectación visceral (albuminuria) se recomienda la TRE a dosis estándar.
FUERTE	REC 6.1.1.2: En pacientes con enfermedad de Fabry con afectación visceral renal (proteinuria > 1 gr, el FG < 60 ml/min/1,73m2) se recomienda inicio de la TRE.
DÉBIL	REC 6.1.1.3: En pacientes con sintomatología digestiva relacionada con la enfermedad de Fabry que afecte a las ABVD se sugiere el uso de TRE.
DÉBIL	REC 6.1.1.4: En los pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere el tratamiento sustitutivo enzimático para disminuir las complicaciones cerebrovasculares y el dolor.
DÉBIL	REC 6.1.1.5: En pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere mantener la TRE de forma prolongada para poder obtener mejorías en el dolor neuropático.
DÉBIL	REC 6.1.1.6: En pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere mantener la TRE aunque NO mejore el dolor neuropático en los primeros seis meses de tratamiento.
DÉBIL	REC 6.1.1.7: Se sugiere que la TRE NO la aparición de dolor en pacientes con enfermedad de Fabry que no lo tienen, pero puede hacer que sea más leve si apareciera.
DÉBIL	REC 6.1.1.8: Se sugiere que la TRE a dosis de 1 mg/kg/2s puede mejorar la función de los barorreceptores y el control ortostático en los pacientes con enfermedad de Fabry.

DÉBIL	REC 6.1.1.9: En los pacientes con enfermedad de Fabry con pérdidas auditivas neurosensoriales leves o moderadas se sugiere que la TRE puede mejorar o estabilizar dichas alteraciones auditivas.
FUERTE	REC 6.1.1.10: Se recomienda comenzar con TRE en las fases más precoces de afectación cardíaca, ya que se ha visto que en estas fases iniciales el tratamiento parece ser más eficaz, para prevenir la progresión de la cardiopatía.
DÉBIL	REC 6.1.1.11: En pacientes con enfermedad de Fabry en que la afectación cardíaca está avanzada (marcada fibrosis miocárdica) se sugiere valorar individualmente el inicio de TRE.

P.6.1.2 En pacientes con enfermedad de Fabry confirmada en similar situación clínica ¿tiene la misma efectividad clínica para detener la evolución y la afectación de órganos o mejorar la calidad de vida y el pronóstico vital el tratamiento con Agalsidasa A que el tratamiento con Agalsidasa B a las dosis recomendadas para cada una?

CALIDAD MEDIA	La comparación directa entre las dos presentaciones de Agalsidasa A y B es escasa o indirecta. El estudio abierto aleatorizado prospectivo de comparación directa entre la dosis estándar (recomendadas en sus fichas técnicas) de AGAL-A (0,2 mg/kg/2s) frente a la de AGAL-B (1mg/kg/2s) en adultos muestra que ni a los 5 años ni a los 8 años de seguimiento hay diferencias significativas entre los dos fármacos en el intervalo libre de eventos graves; aunque el tamaño muestral es insuficiente (n=117) y es escasa la incidencia de eventos en ambos grupos (109), se sugiere una tendencia a una disminución del riesgo en el grupo con AGAL-B, con una frecuencia combinada de eventos mayores en el grupo AGAL-A de 19,4 % vs 13,3 % en AGAL-B (p=0,57).
CALIDAD BAJA	Otro estudio prospectivo, aleatorizado y abierto compara AGAL-A y AGAL-B a igual dosis de 0,2 mg/kg/2s para ver el efecto sobre corazón (masa ventricular izquierda), riñón (FG), dolor (medido por el Brief Pain Inventory), Gb 3 en plasma y orina, anticuerpos, fallo en el tratamiento y efectos adversos a los 12 y 24 meses de tratamiento en 36 pacientes con EF de ambos sexos. Concluyen que hay mejoría o estabilización de todos los parámetros, pero no observaron diferencias entre ambos brazos de intervención sobre los desenlaces estudiados a los 2 años de seguimiento (146).
CALIDAD ALTA	Respecto a comparaciones indirectas, en una reciente revisión Cochrane que evaluó nueve ensayos clínicos que incluían 351 pacientes tratados con Agalsidasa sólo encontró uno con AGAL-A que demostró mejora del dolor. No se identificaron EC con AGAL-B que evaluaran el dolor. No se encontraron ensayos clínicos con AGAL-A que evaluaran la prevención de eventos cerebrovasculares y el único ensayo clínico con AGAL-B que lo evaluó, en el análisis por intención de tratar no encontró diferencias significativas (RR 0,12; IC95%: 0,01 a 2,48) (103).
CALIDAD BAJA	En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico se incluyeron 248 pacientes en tratamiento a sus dosis aprobadas en ficha técnica con AGAL- B y 139 con AGAL -A seguidos durante 4,9 años (0,8-14,4). Uno o más eventos clínicos (implantación de marcapasos o desfibrilador, filtrado glomerular < 15 ml/min/1,73 m ² , diálisis o trasplante renal y AIT o AVC) sucedieron en 103 pacientes durante el seguimiento, 65 en el grupo tratado con AGAL -A (26 %) y 38 en el tratado con AGAL- B (27 %) sin diferencias significativas al estratificar por edad y fenotipo y después de ajustar por edad al inicio del tratamiento y filtrado glomerular basal. Tampoco hubo diferencias en el declive del filtrado glomerular al ajustar por sexo y fenotipo entre ambos tratamientos. En 168 con HVI al inicio del tratamiento se observó una disminución de la hipertrofia en el primer año cuya magnitud dependía del grado de HVI con independencia del sexo y la edad sin diferencias entre AGAL -A y AGAL -B (-2,26 g/m ² ; IC 95% -5,39 a 0,87; p=0,15). Sin embargo el análisis del número de pacientes que presentó reducción de la HVI después de un año de tratamiento mostró una mayor

frecuencia en los tratados con AGAL- B frente a los tratados con AGAL -A (79 % vs 62 %; OR 2,27; IC95% 1,11 a 4,86, $p=0,03$), ajustado por la magnitud de la HVI basal. En 153 pacientes donde se monitorizaron los niveles de liso-Gb3 se observó una rápida disminución de sus niveles tras el inicio del tratamiento seguido de una estabilización en todos los grupos. El descenso fue mayor en los tratados con AGAL -B que en los tratados con AGAL- A en todos los grupos, sobre todo en los varones con fenotipo clásico en los que tras ajustar por niveles basales de liso-Gb3, sexo y fenotipo la diferencia en el descenso fue de $-18,06$ nmol/l (IC 95% $-25,81$ a $-10,03$; $p<0,001$) (147) (148).

CALIDAD BAJA

Las comparaciones indirectas se han realizado principalmente en relación con un periodo de escasez de AGAL-B, que permitió un “experimento natural” de cruce de los pacientes a dosis menores de AGAL-B (0,2-0,5 mg/kg/2s) o a la dosis estándar de AGAL-A. Un estudio de la cohorte alemana de 89 pacientes Fabry adultos seguidos durante dos años, confirmó que los pacientes que dejaron de recibir la dosis completa de AGAL-B incrementaron significativamente la gravedad de los síntomas, medido mediante el Mainz Severity Score Index ($P<0,001$), y presentaron con mayor frecuencia dolor gastrointestinal. Sin presentarse en los 2 años de seguimiento eventos graves ni en los grupos que permanecieron en la dosis estándar de AGAL-B, ni en los que cambiaron a AGAL-A (149).

CALIDAD BAJA

Estos mismos autores ampliaron el número de pacientes estudiados y el periodo de seguimiento analizando 112 pacientes (89 incluidos en el estudio previo) durante una media de seguimiento de 53 meses (38-57 meses). Además incluyeron el estudio de pacientes que tras 12 meses en tratamiento con AGAL-A volvían a recibir AGAL-B (37 casos). De nuevo observaron que el grupo de pacientes que se cambió a tratamiento con AGAL-A presentaba una mayor reducción anual del filtrado glomerular ($-4,6 \pm 9,1$ ml/min/1,73 m²; $p< 0,05$) respecto al grupo que permaneció en tratamiento con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s ($-2,4 \pm 13,2$ ml/min/1,73 m²). Los pacientes que tras estar un año en tratamiento con AGAL-A volvían al tratamiento con AGAL-B presentaron también un deterioro del filtrado glomerular ($-2,2 \pm 4,4$ ml/min/1,73 m²) significativamente menor que el grupo que permaneció con AGAL-A ($p< 0,05$). La frecuencia de dolor abdominal se incrementó en el grupo que se cambió a AGAL-A (RR de 1,95) respecto a los que permanecieron con AGAL-B y también se incrementó la presencia de diarreas que disminuyeron significativamente en los que volvieron al tratamiento con AGAL-B (RR del 0,42). No se observaron diferencias en la fracción de eyección cardíaca o en la HVI, pero sí un aumento en la frecuencia de implantación de marcapasos al cambiar a AGAL-A, tanto si permanecían con dicho tratamiento como si volvían a recibir AGAL-B (RR de 1,98 y 1,77 respectivamente). No hubo diferencias respecto a la frecuencia de diálisis o trasplante renal. La frecuencia de ictus fue significativamente menor tanto en la cohorte que permaneció en la terapia completa con AGAL.B como en los cambiados a AGAL-A, respecto a los que volvieron al año a AGAL-B (150).

CALIDAD BAJA

Un estudio de seguimiento (151) describe la evolución en 11 pacientes que cambiaron (por desabastecimiento) de AGAL-B (1 mg/kg/ 2s) a AGAL-A (0,2 mg/kg/2s) con seguimiento de 3 años tras dicho cambio. No se observa modificación en los parámetros clínicos salvo en los cardíacos medidos mediante ecocardiografía, con mejoría de la masa de VI a los 12 meses del cambio manteniéndose a los 3 años.

CALIDAD BAJA

En un estudio de seguimiento (137) que sigue a una cohorte de 29 pacientes con afectación cardíaca asintomática/leve no encuentra que la TRE durante 37 meses mejore la HVI sin observar diferencias entre los 22 tratados con AGAL-A y los 7 con AGAL-B.

CALIDAD BAJA

Un estudio de cohortes (106) realiza un seguimiento de pacientes tratados con TRE en distintos centros con un tiempo medio de seguimiento de 3.5 años. Sin comparación directa se tienen datos sobre masa ventricular izquierda en 68 pacientes tratados con AGAL-A y 104 con AGAL-B. Los resultados son similares en ambos grupos.



CALIDAD ALTA En un estudio de la “Canadian Fabry Disease Initiative” en el que se recogieron datos durante 5 años de 365 pacientes con EF agrupados según situaciones de tratamiento, un subanálisis que comparó 62 pacientes que iniciaron tratamiento con AGAL-A con 30 pacientes que iniciaron tratamiento AGAL-B, tras una media de 59 meses de seguimiento no encontró diferencias significativas en el desarrollo de desenlaces primario compuesto por eventos renales, cardíacos, cerebrovasculares y muerte (19,4 % vs 13,3 % respectivamente; $p = 0,579$). En este estudio no se compararon los efectos adversos (109).

RECOMENDACIONES

P.6.1.2 En pacientes con enfermedad de Fabry confirmada en similar situación clínica ¿tiene la misma efectividad clínica para detener la evolución y la afectación de órganos o mejorar la calidad de vida y el pronóstico vital el tratamiento con Agalsidasa A que el tratamiento con Agalsidasa B a las dosis recomendadas para cada una?

DÉBIL **REC 6.1.2:** Se sugiere que no hay información suficiente para determinar si existen diferencias de eficacia entre el tratamiento con Agalsidasa α o con Agalsidasa β .

P.6.1.3 ¿Cuál es la dosis y pauta de administración de la TRE que muestra mayor efectividad contra la progresión de cada afectación orgánica?

Respecto a la temporalidad de la TRE podemos considerar tres aspectos: cuándo iniciar la TRE, cuándo se puede finalizar la TRE porque ya no sea efectiva y cuál es la dosis idónea y su intervalo temporal de administración. Las dos primeras cuestiones se abordan en las preguntas 6.2 y 6.5 respectivamente. Centrados en la dosis e intervalo de administración, pocos estudios han abordado dicha cuestión, que además queda enmarcada por el hecho que las dos enzimas recombinantes disponibles se administren con dosis recomendadas distintas aprobadas por la EMEA, 0,2 mg/kg/2 semanas para la Agalsidasa alfa y 1 mg/kg/2 semanas para la Agalsidasa beta, dosificación que se fundamenta en el diseño de los respectivos estudios pivotaes que llevaron a su aprobación. A pesar de los escasos estudios de comparación directa entre ambas formulaciones, alguna evidencia hay disponible a partir de los estudios en fase 3 para testar las dosis eficaces de cada agalsidasa.

CALIDAD MEDIA En un ensayo clínico cruzado que comparó la eficacia de tres esquemas diferentes de tratamiento administrados durante un mes con AGAL-A para mejorar calidad de vida y control del dolor neuropático en 18 pacientes con EF: 0,2 mg/kg cada dos semanas, 0,1 mg/kg cada semana y 0,2 mg/kg cada semana no se encontraron diferencias significativas entre las distintas posologías (99).

CALIDAD MEDIA En un EC abierto que comparó en 34 pacientes con EF el tratamiento con AGAL-A (n 18) a dosis de 0,2 mg/kg/2s frente a igual dosis de AGAL-B (n 16), no se observaron diferencias respecto a la frecuencia de efectos adversos ni tampoco en la eficacia medida en la reducción de la hipertrofia ventricular, el filtrado glomerular, el control del dolor (BPI-3) y Liso-Gb3 en orina y plasma después de 12 y 24 meses de seguimiento. Sin embargo, cinco pacientes del grupo tratado con AGAL-A (27,7 %) y tres de los tratados con AGAL-B (18,7 %) presentaron progresión de la enfermedad a los 24 meses lo que obligó a cambiar el tratamiento a 1 mg/kg/2s de AGAL-B (146).

CALIDAD BAJA En un estudio que incluyó 18 pacientes con EF tratados con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg/2s, 13 pacientes con AGAL-B a dosis de 0,2 mg/kg/2s y 21 pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s se comprobó que tras 6 meses de tratamiento el 64% de los varones desarrollaron anticuerpos IgG frente a la enzima recombinante (AGAL-A), todos menos uno con actividad neutralizante, mientras que ninguna de las 24 mujeres tratadas desarrolló anticuerpos. El desarrollo



de anticuerpos fue más frecuente en los pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg /2s (8/21) que en los tratados con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg /2s (4/18) ($p = 0,005$). Seis de los trece pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 0,2 mg/kg/2s desarrollaron anticuerpos, sin diferencias estadísticas con respecto al grupo tratado con AGAL-A o al grupo con dosis estándar de AGAL-B.

Después de 12 meses de tratamiento se comprobó que en los pacientes tratados con dosis de 0,2 mg/kg/2s con cualquiera de las dos Agalsidasas los niveles de Liso-Gb3 en orina disminuyeron en los sujetos sin anticuerpos (-0,037 mg/nmol Cr de media), pero se incrementó en los que tenían anticuerpos (0,318 mg/nmol Cr), mientras que en los pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s los niveles de Liso-Gb3 en orina descendieron significativamente sólo en los sujetos con anticuerpos (-0,336 mg/nmol Cr). La disminución de los niveles de Liso-Gb3 en orina fueron significativamente menor entre los sujetos con anticuerpos tratados con dosis de 0,2 mg/kg a los tratados con 1mg/kg ($p = 0,002$).

Por otra parte, respecto a la masa ventricular izquierda no hubo disminución significativa en los pacientes tratados con la dosis de 0,2 mg/kg tanto en los que tenían anticuerpos (-24g) como en los que no los tenían (-23; $p = 0,81$); mientras que en los pacientes tratados con la dosis de 1 mg/kg/2s se produjo una disminución significativa tanto en pacientes con anticuerpos (-77; $p = 0,028$) como en los que no lo tenían (-65; $p = 0,035$), sin diferencias entre ambos (152).

CALIDAD MEDIA

Para la **Agalsidasa Beta** a dosis de 1 mg/kg/2s, un estudio de cohorte de alto interés porque revisa el efecto de la TRE con Agalsidasa Beta en 1.044 pacientes (641 hombres) con EF de fenotipo clásico del Registro Fabry, y comparan desenlaces clínicos (muerte eventos mayores cardíaco, renal o AVCA) antes y después de un seguimiento medio de 5 años tras 2,8 años de media de la TRE, confirman que la efectividad del tratamiento está relacionada con el efecto de limpieza de los depósitos tisulares de Gb3, por lo que la dosis y duración de la TRE viene determinada por la consecución de dicho objetivo biológico, imprescindible para aminorar los efectos de la enfermedad sobre la función de órganos y una eventual mejoría de los eventos mayores indeseables de la enfermedad (113). Entendiendo que dicho marcador biológico no se correlaciona con la gravedad de la afectación de órganos ni de la clínica, sino como un subrogado de la actividad del fármaco (9) (153).

CALIDAD BAJA

Un estudio abierto, de sólo 21 sujetos) (154) en los que tras 6 meses con terapia estándar que permitieron observar la limpieza del depósito vascular de Gb3 antes – después, se continuó 2 años (hasta 96 semanas) con dosis de AGAL-B de 0,3 mg/kg/2s para ver si el aclarado endotelial de Gb3 se mantiene o vuelve a acumularse. Tras las 72 semanas de dosis disminuida (0,3 mg/kg/2s), se mantiene en cero el depósito de las células renales que ya estaban aclaradas tras el tratamiento estándar, y observan libre de depósito en el 90 % en las que no lo estaban (podocitos) y en el endotelio vascular del 70% de los pacientes, sin observarse deterioro de desenlaces clínicos como la función renal y la proteinuria tras las 96 semanas de seguimiento, excepto en 4 pacientes de los 21.

CALIDAD MEDIA

Respecto a la **Agalsidasa Alfa**, Clarke (155) en estudio para valorar farmacocinética de AGAL-A utiliza diversos patrones de dosis en 18 varones con EF entre 16 y 41 años de edad que recibieron durante 10 semanas tratamiento con AGAL-A a dosis de 0,1 mg/kg semanalmente (4 pacientes), 0,2 mg/kg/2s (4 pacientes), 0,2 mg/kg semanalmente (4 pacientes), 0,4 mg/kg/2s (3 pacientes) y 0,4 mg/kg semanalmente (3 pacientes) no se observaron diferencias en la vida media, tiempo de aclaramiento o volumen de distribución del fármaco. Encuentran que la dosis estándar de AGAL-A (0,2/kg/ 2s (con una vida media de 56-76 minutos), es igual de eficaz que dosis mas altas o de frecuencia semanal para reducir la Gb3, efecto de eliminación que se mantiene por 4 semanas.



CALIDAD BAJA A pesar de que un ensayo aleatorizado abierto en 44 adultos sin TRE previa explora el efecto de varias dosis de AGAL-A en un seguimiento de 1 año, no observa diferencias en el efecto ni complicaciones entre la dosis estándar, la dosis de 0,2 mg/kg/ semana o la de 0,4 mg/kg/semana (156). No obstante estudios posteriores con un ensayo abierto en 12 pacientes, pero con seguimiento durante 10 años, sugiere que hay un efecto dosis, pues al pasar la dosis a frecuencia semanal, parece obtenerse un mayor aclaramiento de los depósitos de Gb3 en los podocitos y preservación de la función renal de pacientes con afectación renal avanzada, ya establecida, al pasar de un deterioro de $-7,92 \pm 2,88$ ml/min/1,73m²/ año a una preservación de $3,84 \pm 4,08$ ml/min/1,73 m²/año, tras el cambio de dosis (157).

CALIDAD BAJA Otra forma indirecta de testar las dosis optimas se obtiene con el efecto sobre la evolución de la EF al cambiar de formulación de agalsidasa a partir de la necesidad de sustituir AGAL-B por AGAL-A, que se produjo por desabastecimiento mundial de la primera. Kramer (150) analiza en un estudio de seguimiento los resultados clínicos en estos pacientes tras 4 años: 37 siguieron con AGAL- B (1 mg/kg), 38 cambiaron a AGAL- A (0.2 mg/kg) y 37 que cambiaron a AGAL-A, tras 12 meses recambiaron de nuevo a AGAL-B. Encuentra que los pacientes que cambiaban a AGAL-A tenían una mayor caída de la tasa de filtrado glomerular, una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales y un aumento de los niveles plasmáticos de Liso- Gb3. Los pacientes que recambiaron de nuevo a las dosis de 1 mg/kg/2s de AGAL- B dichos deterioros se revertían.

RECOMENDACIONES

P.6.1.3 ¿Cuál es la dosis y pauta de administración de la TRE que muestra mayor efectividad contra la progresión de cada afectación orgánica?

FUERTE **REC 6.1.3.1:** En pacientes con enfermedad de Fabry que sean tratados con Agalsidasa β **se recomienda** utilizar la dosis de 1 mg/kg/2s. **Se sugiere** que dosis menores de Agalsidasa cada dos semanas puede ser insuficiente para reducir la hipertrofia ventricular izquierda y para prevenir la progresión de la enfermedad.

DÉBIL **REC 6.1.3.2:** Al utilizar Agalsidasa α para el control del dolor neuropático en la enfermedad de Fabry **se sugiere** administrarla a la dosis habitualmente recomendada 0,2 mg/kg cada 2 semanas, ya que no hay diferencias en resultados utilizando otras dosis.

P.6.1.4 ¿Con qué nivel de déficit enzimático la TRE ha demostrado beneficio clínico?

En ninguno de los nueve ensayos clínicos disponibles sobre TRE evaluados en una reciente revisión Cochrane se determinó la relación de los niveles de actividad α -galactosidasa A con la eficacia del tratamiento (103) .

CALIDAD ALTA En tres de los ensayos clínicos evaluados se determinó como criterio de inclusión un nivel de actividad enzimática de α -gal A $< 1,5$ nmol/h/ml en plasma (158)(133)(131) mientras que en otro el nivel se estableció en 4 nmol/h/ml (155). En otros ensayos clínicos no se especificó un dintel de actividad enzimática si existían mutaciones diagnósticas (146)(132). En el EC de Schiffmann (80) que incluía sólo varones todos tenían una actividad enzimática respecto a la referencia por debajo del 5 % ($1,3 \pm 0,37$ % en el grupo tratado vs $1,1 \pm 0,66$ % en el grupo control). Sin embargo en el estudio de Sirrs (109) que incluía hombres y mujeres una de las cohortes de mujeres tenían una actividad α -gal A de $22,8 \pm 21$ nmol/h/mg/proteína frente a $3,2 \pm 5,1$ nmol/h/mg/proteína en el grupo de varones. Por último, en el ensayo clínico de Hughes (99) solo se indicaba la actividad α -gal A de los hombres, pero no de las cinco mujeres incluidas en el estudio.



RECOMENDACIONES**P.6.1.4 ¿Con qué nivel de déficit enzimático la TRE ha demostrado beneficio clínico?**

FUERTE **REC 6.1.4:** En pacientes con enfermedad de Fabry confirmada no se ha determinado un nivel de actividad enzimática residual a partir del cual la TRE resulte beneficioso, por lo que **se recomienda** no utilizar los niveles basales de actividad de α -gal A en la decisión del tratamiento.

P.6.1.5 ¿En una mujer embarazada la TRE tiene un claro balance beneficio / daño favorable para la mujer o el feto?

CALIDAD MUY BAJA Los únicos estudios son de descripción de casos aislados: mujer embarazada con EF que recibe alfa agalsidasa durante la gestación (159)(160) o beta agalsidasa (161)(162). En todos ellos el embarazo transcurre sin complicaciones.

RECOMENDACIONES**P.6.1.5 ¿En una mujer embarazada la TRE tiene un claro balance beneficio/daño favorable para la mujer o el feto?**

DÉBIL **REC 6.1.5:** Se sugiere mantener la TRE en mujeres embarazadas cuya suspensión suponga un riesgo de complicaciones graves.

P.6.2 ¿Cuál es el momento más idóneo para iniciar la TRE en términos de beneficio clínico en afectación del órgano/supervivencia/calidad de vida, según su fenotipo?

CALIDAD MEDIA Respecto al momento de inicio de la TRE en la historia natural de la EF, si es beneficioso empezarla antes o una vez establecida la afectación de los órganos diana, se ha revisado la evidencia. Los datos que combinan resultados de 1.054 pacientes de cohortes (113) confirman que el inicio temprano de la terapia en el fenotipo clásico de la enfermedad, cuando se comienza a detectar los primeros datos de clínica o afectación de EF (proteinuria, dolor, acúmulo de Gb3), retrasa la aparición de lesiones en órganos diana, excepto en cerebro (104)(109)(110)(163)(164) manteniéndose estable el efecto a partir de 5 años del inicio de la TRE, objetivándose un descenso de eventos del 19 % por cada año de tratamiento, frente a las cohortes no tratadas OR 0,81 (IC 95%: 0,68 a 0,96)(105). No obstante se ha descrito un periodo sin efecto en los primeros 6 meses de la TRE, al pasar la tasa de incidencia de eventos de 170 /1.000 persona-año a los 6 meses de tratamiento a 102/1.000 persona-año a los 2 años tras iniciar TRE, lo que se relaciona con el tiempo necesario para limpiar los depósitos de Gb3 de los tejidos (113).

Los datos parecen confirmar que a más avanzada afectación de órgano diana y en los mayores de 40 años, mayor es el margen de beneficio de la terapia (113)(115), observándose que el efecto de mejora del FG tiene una probabilidad del 54% de ser mayor cuanto más afecto o mayor edad tiene el que recibe la TRE (106).

La EF de inicio tardío se caracteriza por presentarse a partir de la cuarta década de la vida con sintomatología asociada predominantemente de un órgano, bien daño cardíaco, así como daño renal o neurológico. Se suelen diagnosticar de forma tardía por la ausencia de signos o síntomas que alerten sobre la posibilidad de EF como la presencia de angioqueratomas, acroparestesias, opacidades corneales o anomalías en la sudoración.

CALIDAD MEDIA Los estudios sobre efectividad de la TRE en estos pacientes para retrasar el inicio o reducir la incidencia y gravedad de las complicaciones relacionadas con la EF muestran un efecto positivo en algunos aspectos de la enfermedad, aunque su impacto en la supervivencia a largo plazo sigue siendo incierto debido a la heterogeneidad de los estudios y de los pacientes en estos incluidos (45).

No existen estudios específicos donde se observe el beneficio clínico del inicio de TRE en el fenotipo tardío exclusivamente. Actualmente esta situación se está abordando principalmente a través de los datos obtenidos de los registros de pacientes (FOS y FR). Disponer de evidencia consistente lleva a la necesidad de realizar grandes estudios de cohortes que diferencien las subpoblaciones de pacientes en cuanto a género, fenotipos, mutaciones clásicas o no, presencia de lesión orgánica al inicio del tratamiento, etc. ya que los datos que hay disponibles hasta la fecha son conjuntos de pacientes con EF sin desagregar en los mencionados estratos (165).

CALIDAD ALTA Recientemente, se ha publicado por Arends (166) un estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico europeo donde incluían a 293 pacientes en TRE y se evaluaron los factores pronósticos bioquímicos y clínicos, con el curso de la enfermedad (eventos clínicos, progresión de la enfermedad cardíaca y renal). El riesgo de desarrollar una complicación clínica se duplicó con cada 10 años de aumento en la edad al inicio de la TRE. En comparación con las mujeres EF no clásicas, los hombres EF fenotipo clásico tenían un riesgo 4,6 veces mayor de desarrollar un evento. También tuvieron una disminución más severa de la función renal en comparación con los otros subgrupos, mientras que, en contraste, la masa cardíaca y la concentración de Liso-Gb3 mejoraron más prominentemente en hombres con EF clásica. Al realizar el análisis de regresión para el evento clínico ajustado por edad, sexo y fenotipo, la tasa del FG en el momento del inicio de tratamiento fue el predictor más importante: las razones de riesgo aumentaron de 2 en sujetos con $FG < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ a 4 en los de $FG < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, en comparación con los pacientes con el $FG > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Además, los hombres con enfermedad clásica y un FG basal $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tuvieron una disminución anual más rápida ($-2,0 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) que aquellos con una el FG inicial > 60 . La proteinuria fue un factor de riesgo independiente adicional para la disminución del FG. La hipertrofia de la masa cardíaca al inicio del estudio se asoció con la disminución más importante de la masa cardíaca durante el tratamiento, mientras que la presencia de fibrosis cardíaca predijo un mayor aumento de la masa cardíaca ($3,36 \text{ gr/m}^2/\text{año}$). De otros factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión predijo significativamente un aumento de riesgo de eventos clínicos.

Calidad de vida

CALIDAD MEDIA Wyatt (106) en un estudio de cohortes con 288 pacientes con EF, encuentra una asociación significativa entre duración de TRE y menor puntuación en el SF-36 y no se observa asociación entre la puntuación en EQ-5D y el tiempo de TRE. Probablemente estos hallazgos puedan estar influenciados por el bajo número de pacientes sin tratar al inicio del estudio y no tener un grupo control de pacientes sin tratamiento con TRE, por lo que la disminución en la calidad de vida podría deberse a factores de confusión como la edad, fenotipo o estadio de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

P.6.2 ¿Cuál es el momento más idóneo para iniciar la TRE en términos de beneficio clínico en afectación del órgano/supervivencia/calidad de vida, según su fenotipo?

FUERTE **REC 6.2:** Ante los primeros síntomas de enfermedad de Fabry o signos de afectación visceral (albuminuria patológica) **se recomienda** la TRE a dosis estándar, teniendo en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente.

P.6.3 En pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento de sustitución enzimática ¿cuál es la actuación ante el desarrollo de anticuerpos anti-agalsidasa?

- CALIDAD ALTA** En un ECC que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s durante 20 semanas con una fase posterior abierta en que todos los pacientes fueron tratados durante 6 meses más, se detectó la presencia de anticuerpos antiagalsidasa en 51 de los 58 pacientes incluidos. En 15 de los 26 pacientes (58%) que desarrollaron anticuerpos en la primera fase del ensayo al año, los títulos disminuyeron al año de seguimiento y desaparecieron en uno de los casos. La seroconversión no afectó a los resultados de eficacia primarios y secundarios evaluados en el estudio (158).
- Dicho ensayo describe los siguientes eventos adversos tras la infusión de AGAL-B en forma de escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, rubor, dolor e hipertensión.
- CALIDAD ALTA** Otro EC que evaluó el tratamiento con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg/2s en 14 pacientes encontró que un 21,4% desarrollaron anticuerpos IgG antiagalsidasa. Ocho de 14 pacientes que recibieron tratamiento presentaron reacciones leves o moderadas durante la infusión en forma de escalofríos en los primeros 45 minutos tras la infusión, controlándose con dosis bajas de corticosteroides y antihistamínicos (80).
- CALIDAD ALTA** En un estudio que incluyó 18 pacientes con EF tratados con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg/2s, 13 pacientes con AGAL-B a dosis de 0,2 mg/kg/2s y 21 pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s, se comprobó que tras 6 meses de tratamiento el 64% de los varones desarrollaron anticuerpos IgG frente a la enzima recombinante, todos menos uno con actividad neutralizante, mientras que ninguna de las 24 mujeres tratadas desarrollo anticuerpos. El desarrollo de anticuerpos fue significativamente más frecuente en los pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s que en los tratados con AGAL-A ($p = 0,005$) y mayor, aunque sin significación estadística, con respecto al otro grupo tratado con 0,2 mg/kg/2s de AGAL-B ($p = 0,453$) (152).
- Después de 12 meses de tratamiento se comprobó que en los pacientes tratados con dosis de 0,2 mg/kg/2s con cualquiera de las dos agalsidasas los niveles de Gb3 en orina disminuyeron en los sujetos sin anticuerpos (-0,037 mg/nmol Cr de media), pero se incrementó en los que tenían anticuerpos (0,318 mg/nmol Cr), mientras que en los pacientes tratados con AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s los niveles de Gb3 en orina descendieron tanto en los sujetos sin anticuerpos como en los que lo tenían (-0,05 y -0,336 mg/nmol Cr respectivamente, $p = 0,002$). Por otra parte, respecto a la masa ventricular izquierda no hubo disminución significativa en los pacientes tratados con la dosis de 0,2 mg/kg tanto en los que tenían anticuerpos (-24g) como en los que no los tenían (-23; $p = 0,81$); mientras que en los pacientes tratados con la dosis de 1 mg/kg cada dos semanas se produjo una disminución significativa tanto en pacientes con anticuerpos (-77; $p = 0,028$) como en los que no lo tenían (-65; $p = 0,035$), sin diferencias entre ambos. En este estudio, tres pacientes con anticuerpos antiagalsidasa tratados con dosis de 0,2 mg/kg/2s se cambiaron por progresión de la enfermedad a recibir AGAL-B a dosis de 1 mg/kg/2s presentando en todos los casos aumento del título de anticuerpos. En cambio dos pacientes sin anticuerpos a dosis de 0,2 mg/kg que pasaron a dosis de 1 mg/kg/2s de AGAL-B permanecieron sin desarrollar anticuerpos tras el cambio.
- CALIDAD BAJA** En un ensayo clínico no controlado diseñado para evaluar la seguridad de reintroducir el tratamiento con AGAL-B en pacientes en los que en ensayos clínicos previos se detectó la presencia de anticuerpos IgE (2/62) o en los que se realizaron pruebas cutáneas con resultado positivo (5/8) se utilizó una pauta de desensibilización en seis pacientes, uno de ellos con anticuerpos IgE, basada en disminuir la dosis y la velocidad de Infusión en las primeras sesiones y en utilizar medicación

preventiva a partir de la cuarta infusión con 400 mg de ibuprofeno una hora antes para las reacciones leves o moderadas y para las graves 50 mg de prednisona 13 y 7 horas antes de la infusión y 50 mg de prednisona, 400 mg de ibuprofeno y un antihistamínico una hora antes. No se produjo ninguna reacción anafiláctica ni muerte, pero todos los pacientes presentaron alguna reacción adversa. En total, se produjeron 46 reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, 43 relacionadas con el momento de la infusión afectando a 19 infusiones (24 %) principalmente en forma de urticaria, vómitos, náuseas, prurito, escalofríos y hipertensión. En nueve de las 19 infusiones la reacción se controló reduciendo la velocidad de infusión y no fue necesario interrumpirla ni administrar medicación. En cuatro se manejó con la interrupción temporal de la perfusión y en cinco se precisó medicación y fluidoterapia. Solo en un caso fue preciso terminar la infusión antes de completar la dosis total. Cuatro pacientes presentaban anticuerpos IgG antiagalsidasa al principio del estudio y los otros dos los desarrollaron durante el tratamiento. Al final del estudio todos los pacientes pudieron recibir tratamiento con la AGAL B comercializada (167).

CALIDAD ALTA

Un estudio que evaluó el efecto sobre la eficacia del tratamiento con AGAL-B en 134 pacientes que han desarrollado anticuerpos IgG antiagalsidasa en diferentes ensayos clínicos en fase III o IV seguidos durante cinco años no encontró relación entre el título de anticuerpos y la aparición de eventos clínicos o tasa de cambio del filtrado glomerular, tampoco entre los títulos de anticuerpos y elevación de los niveles plasmáticos de Liso-Gb3, pero sí con la presencia de depósitos de Gb3 en el endotelios de los capilares intradérmicos (168), lo que sugiere que lo que afecta a la progresión de la enfermedad no es la antigenicidad de la agalsidasa, sino la severidad de la afectación basal de la enfermedad.

CALIDAD MEDIA

Un estudio retrospectivo que analizó 44 varones con EF en tratamiento enzimático sustitutivo identificó la presencia de anticuerpos antiagalsidasa en 19 de ellos (43,2 %). La inhibición de la agalsidasa por anticuerpos neutralizantes no dependió del tipo de AGAL empleado inicialmente para el tratamiento y mostraba reacción cruzada entre ambas, reconociendo el mismo epítipo. Dicho estudio parece relacionar la respuesta antigénica al tratamiento más el reconocimiento de una proteína desconocida en su organismo por ausencia de actividad basal de enzima, que con el tipo de formulación de la TRE utilizada, como sugiere la correlación entre la antigenicidad y la gravedad de la enfermedad basal, propia de los pacientes sin actividad enzimática propia. El estudio muestra una relación entre niveles más elevados de Liso-Gb3 ($r=0,18$; $p=0,01$) y mayor afectación de la enfermedad medida por la escala MSSI ($r=0,22$; $p=0,004$) con un mayor nivel de inhibición. También se observó relación con los niveles más elevados de creatinina ($r=0,11$; $P=0,03$). En comparación con los pacientes que no tenían anticuerpos neutralizantes, los que los presentaban tenían una mayor masa ventricular izquierda ($71,5 \pm 8,1$ vs $105 \pm 9,4$ g/m²; $p = 0,02$) y una peor función renal ($93,3 \pm 8,9$ vs $64,1 \pm 9,9$ ml/min/1,73 m²; $p = 0,04$) tras ajustarlo por edad, peso, duración del tratamiento, tipo de mutación, uso de inhibidores del renina-angiotensina y presión arterial sistólica y diastólica. Además los pacientes con anticuerpos neutralizantes presentaban más riesgo de tener síntomas típicos de la EF como astenia ($p = 0,03$), diarrea ($p = 0,04$), córnea verticillata ($p = 0,04$), acúfenos ($p = 0,003$) y dolor neuropático ($p = 0,004$). Un análisis retrospectivo de los pacientes tratados durante 4,5-5,5 años demostró que los que presentaban anticuerpos neutralizantes frente a los que no los desarrollaron habían tenido un declive mayor de la función renal ($p = 0,03$) y un mayor empeoramiento de su enfermedad medida por las escalas MSSI ($p = 0,01$) y DS3 ($p = 0,02$) (169).

CALIDAD MEDIA

En un reciente estudio retrospectivo multicéntrico previamente comentado se investigó la presencia de anticuerpos antiagalsidasa en 124 varones. Sólo un paciente de 32 con una forma no clásica de la enfermedad desarrolló anticuerpos de forma transitoria frente a 33 de 81 pacientes con enfermedad de Fabry clásica que lo desarrollaron de manera mantenida. Once pacientes con

una forma clásica que presentaron oscilaciones respecto a la presencia de anticuerpos durante el seguimiento fueron excluidos de los análisis. De los 33 pacientes que presentaban anticuerpos de forma mantenida durante el seguimiento 11 estaban tratados con AGAL A (11/39; 28 %) y 22 con AGAL B (22/42; 52 %) lo que supone una OR de 2,8 (IC 95% 1,02 a 7,88; $p = 0,041$). Debido al escaso número de eventos clínicos registrados no se pudo evaluar el efecto de la presencia de anticuerpos antiagalsidasa sobre el riesgo de aparición de los mismos. El análisis de los niveles de Liso-Gb3 mostró que el desarrollo de anticuerpos se asociaba a una menor reducción de sus niveles tras tratamiento con AGAL A con una diferencia de 34,77 nmol/l (IC 95% 2,65 a 4,88; $p < 0,001$) entre el grupo que no desarrollo anticuerpos y el que sí lo hizo. En cambio, en el grupo que recibió tratamiento con AGAL-B la diferencia entre los sujetos que desarrollaron anticuerpos y los que no lo hicieron fue mínima respecto a la reducción de los niveles de Liso-Gb3 (6,72 nmol/l; IC95% -1,43 a 14,87; $p = 0,10$) (148).

CALIDAD BAJA

Un estudio evaluó la seguridad de una pauta de desensibilización utilizada en dos hermanos con EF que desarrollaron uno de ellos cuadros de urticaria 2-3 horas tras la infusión de AGAL-A y el otro disnea, opresión torácica, eritema con tumefacción facial y prurito unos minutos después de comenzar la infusión de agalsidasa. Las pruebas de sensibilidad cutánea fueron en ambos negativas. En ambos casos un protocolo de desensibilización basado en el propuesto por Catells (170) para reacciones a fármacos resultó efectivo. El protocolo de desensibilización intravenosa se realizó en 12 pasos completándose en ambos pacientes en 504 minutos y administrándose en total 14 mg de AGAL-A. Se utilizó premedicación con 325 mg de ácido acetilsalicílico, 10 mg del antagonista de los receptores del leucotrieno, montelukast y 10 mg del antihistamínico cetirizina administrados una hora antes de la infusión. Esta se comenzó con una dosis de 0,00035 mg que se duplicaba cada 15 minutos hasta completar los 12 pasos. Ninguno de los dos presentó ningún tipo de reacción y continuaron el tratamiento con este mismo esquema (171).

CALIDAD MEDIA

En un estudio que analizó la evolución de 11 pacientes con EF en tratamiento con AGAL-B que por una situación de desabastecimiento pasaron a tratamiento con AGAL-A a dosis de 0,2 mg/kg/2s, se describe el caso de un paciente con anticuerpos antiagalsidasa antes del cambio que presentaba reacciones alérgicas relacionadas con el tratamiento en forma de empeoramiento de su rinitis alérgica y rinorrea durante las infusiones, que desaparecieron tras el cambio de tratamiento. Por otra parte, ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos antiagalsidasa tras el cambio (151).

RECOMENDACIONES**P.6.3 En pacientes con enfermedad de Fabry en tratamiento de sustitución enzimática ¿cuál es la actuación ante el desarrollo de anticuerpos anti-agalsidasa?****FUERTE**

REC 6.3.1: Ante el desarrollo de anticuerpos IgG antiagalsidasa B, **se recomienda** mantener la dosis administrada a 1 mg/kg/2s, ya que es mejor opción que el cambio de una agalsidasa por otra o reducir la dosis de la misma.

DÉBIL

REC 6.3.2: Ante reacciones alérgicas significativas relacionadas con las infusiones de TRE **se sugiere** que las pautas de desensibilización basadas en la reducción de la dosis y la velocidad de la infusión, junto a la premedicación con diferentes combinaciones de fármacos (corticoides, antihistamínicos, AINEs o montelukast) pueden resultar seguras y permiten mantener el tratamiento.

FUERTE

REC 6.3.3: **Se recomienda** que los tratamientos de desensibilización se realicen siempre con estricta monitorización y bajo supervisión médica.



DÉBIL **REC 6.3.4:** Ante reacciones leve-moderadas durante las sesiones de infusión de la enzima recombinante **se sugiere** que pueden mantenerse, disminuyendo el ritmo de infusión y administrando si es preciso tratamiento con antihistamínicos y/o dosis bajas de corticosteroides.

DÉBIL **REC 6.3.5:** **Se sugiere** que el cambio de una agalsidasa por otra puede ser una opción en presencia de reacciones alérgicas relacionadas con el tratamiento.

P.6.4 ¿Cuál es el valor de la determinación de Gb3 / Liso-Gb3 para el seguimiento de la efectividad del tratamiento?

CALIDAD MEDIA Un ECA (153) correlaciona los cambios en niveles plasmáticos y urinarios de Gb3 con progresión de la enfermedad. Son 73 pacientes varones en los que compara AGAL-A con placebo. Encuentra que los niveles urinarios y plasmáticos de Gb3 no son un buen predictor de respuesta al tratamiento. Diversos estudios miden niveles de Gb3/Liso-Gb3 durante el tratamiento con TRE, si bien se consideran como otra variable más de resultado del tratamiento más que un modo de monitorizar la eficacia del mismo:

CALIDAD BAJA Baehner, en un EC abierto y sin grupo control (134) observa una disminución de valores plasmáticos y urinarios de Gb3 que no son significativos a la semana 27 de TRE.

CALIDAD BAJA En el ECA de Eng (79), los niveles plasmáticos de Gb 3 son indetectables a partir de la semana 14 de TRE en 25 de los 29 pacientes tratados, sin cambios en el grupo placebo.

En una ensayo abierto no controlado (136), encuentra en 10 pacientes una reducción de los niveles plasmáticos de Gb3 a los 6 y 12 meses de TRE.

CALIDAD BAJA En un pequeño ECA con 14 pacientes (132) la TRE (AGAL-A) encuentra una disminución significativa en plasma de Gb3 (52% vs 5 %) y orina en el grupo tratado.

CALIDAD MEDIA En el ECA de Vedder (146) con 34 pacientes tratados con alfa o beta Agalsidasa durante 12 meses se observa una reducción significativa en los niveles urinarios y plasmáticos de Gb3, está reducción se mantiene en un seguimiento a los 24 meses.

Se ha comprobado la correlación entre el efecto de reducción de depósito tisular renal de ceramida tras TRE y el descenso de Liso-GB3 en plasma (172).

Un estudio retrospectivo confirma la relación entre mejoría clínica y descenso de Liso-GB3 en plasma (164).

RECOMENDACIONES

P.6.4 ¿Cuál es el valor de la determinación de Gb3 / Liso-Gb3 para el seguimiento de la efectividad del tratamiento?

DÉBIL **REC 6.4:** **Se sugiere** no basar el seguimiento de la respuesta a la TRE exclusivamente en la determinación de Gb3 ni Liso-Gb3.



P.6.5 ¿A partir de qué afectación orgánica avanzada el paciente no se beneficia de TRE? ¿Hay criterios de fracaso terapéutico?

A día de hoy existen varios protocolos nacionales y locales con diferentes conjuntos de criterios tanto para el inicio como para el cese del tratamiento en EF. Las diferencias en las recomendaciones probablemente se deban a las limitaciones de la evidencia disponible en este campo específico.

En un documento de consenso realizado por panel de expertos del European Fabry Working Group de 2015 y representantes de las organizaciones de pacientes (172) mediante procedimiento Delphi (se aceptaron recomendaciones con un acuerdo $\geq 75\%$ y sin desacuerdo) se establecieron como criterios para el cese del tratamiento con TRE:

- Incumplimiento $>$ al 50 % de las infusiones (Recomendación clase I).
- Falta de asistencia regular (de acuerdo con las pautas locales) en las visitas de seguimiento (Recomendación clase I)
- Las reacciones persistentes o la reacción grave a la infusión que no responden a profilaxis, post anafilaxia (Recomendación clase I)
- A petición del paciente (Recomendación clase I)
- Enfermedad renal en etapa terminal, sin opción de trasplante renal, en combinación con insuficiencia cardíaca avanzada (clase IV de la NYHA) (Recomendación clase IIA)
- Etapa final EF u otras comorbilidades con una expectativa de vida de <1 año (Recomendación Clase IIB)
- Deterioro cognitivo grave de cualquier causa (Recomendación Clase IIB).
- Falta de respuesta durante 1 año cuando la única indicación de TRE es dolor neuropático mientras recibe la atención de soporte máxima (no aplicable a hombres con fenotipo clásico) (Recomendación Clase IIB).

CALIDAD ALTA

En este mismo documento se hace hincapié en que la aplicación de las recomendaciones y las decisiones finales sobre el tratamiento deben tomarse de forma individualizada teniendo en cuenta las características de la EF, las enfermedades concomitantes y las preferencias personales del paciente en todo momento.

Igualmente, el grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (173) sugiere discontinuar o no iniciar el TRE en las siguientes situaciones:

- Pacientes gravemente comprometidos y de pobre pronóstico, por ejemplo: pacientes con ERC estadio 5 sin posibilidad de trasplante, con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clase IV) y deterioro cognitivo vascular isquémico
- Falta de adherencia al TRE
- Solicitud del paciente de discontinuar el TRE
- Reacciones alérgicas graves de repetición al TRE que no responden al tratamiento con premedicación.

Hasta la fecha, no existen criterios definidos de fracaso terapéutico con TRE en pacientes con EF.

RECOMENDACIONES

P.6.5 ¿A partir de qué afectación orgánica avanzada el paciente no se beneficia de TRE? ¿Hay criterios de fracaso terapéutico?

FUERTE

REC 6.5: Se recomienda suspender o no iniciar la TRE:

- Por dificultades de administración (incumplimiento u otras)
- Por reacciones persistentes, tras una reacción anafilaxia o por reacción grave a la infusión que no responden a profilaxis
- En etapas finales de enfermedad de Fabry (cardíaca sin opción de trasplante), neurológica, y ante comorbilidades con una corta expectativa de vida.

P. 6.6 ¿La terapia con chaperonas u otros fármacos específicos para enfermedad de Fabry ha demostrado ser efectiva en asociación y/o alternativa a TRE?

Las chaperonas son moléculas que simulan una molécula existente en la naturaleza. Su objetivo es que al introducirla en un sistema biológico, pueden desviar la acción enzimática existente e inhibir determinadas funciones. Así el Migalastat Clorhidrato, imita a la galactosa y al unirse competitivamente a la alfa-galactosidasa, permite que se establezca la configuración estructural de la enzima al unirse a la misma, impida su degradación y aumente su concentración en la célula del paciente con EF para realizar su actividad enzimática. Pero al no modificar la parte activa de la alfa galactosidasa, en aquellas mutaciones donde no se afecta su estructura sino que tiene ausencia de su parte activa, la chaperona no tiene efecto, y ello explica que no sean efectivas en todos los casos de EF. Por tanto es preciso predecir si cada mutación individual va a responder o no a la terapia con Chaperona.

Las variantes genéticas susceptibles de responder al tratamiento con Migalastat se encuentran en el 35-50% de los pacientes y se testan in vitro con el ensayo protocolizado del Good Laboratory Practice (GLP)-validated Human Embryonic Kidney-293 (HEK) (GLP HEK assay). Las mutaciones susceptibles y no susceptibles de responder al tratamiento con Migalastat están incluidas en la ficha técnica aprobada por la EMA (Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004059/WC500208434.pdf).

Su ventaja a priori es que se administra oralmente cada 48 hrs (en vez de IV cada 2 semanas como la TRE) (174)(175).

CALIDAD MEDIA

Dos estudios que aportan una evidencia conjunta de moderada calidad (176) (61) pues son de escaso tamaño, sólo uno es cerrado 6 meses y con extensión del seguimiento abierto, estudian la eficacia y efectos adversos de la chaperona Migalastat Clorhidrato sobre la evolución de la EF en pacientes con mutaciones susceptibles a la acción de la chaperona.

La dosis de Migalastat se ha fijado en 150 mg/48 h/vo, por ser una dosis segura y no aportar dosis mayores ningún beneficio y si más efectos adversos (177).

En el estudio de Germain (176) se compara 6 meses a 28 pacientes con Migalastat frente a 22 con placebo y luego se hace una extensión en abierto a los 50 pacientes durante 18 meses. En los sujetos susceptibles a la chaperona se mide a los 6 meses el efecto en el depósito de Gb3 en endotelio de capilares intersticiales renales, observando un aumento medio significativo en el grupo placebo (+ 0,07 ug/ml±1,13) frente a una disminución en el grupo de Migalastat (- 0,25±0,10;

p 0,008). En los siguientes 6 meses de estudio abierto se confirma la disminución del depósito respecto a la situación basal ($-0,33 \pm 0,15$, p 0,01). El mismo efecto beneficioso se observa en la reducción de Liso-Gb3 en tratados frente a placebo ($-11,2 \pm 4,6$ nmol/L vs $+0,6 \pm 2,4$, p 0,003) manteniendo el efecto en el periodo de extensión a los 12 meses ($-15,5 \pm 6,2$, p <0,001). Así mismo se observó una disminución estadísticamente significativa en el índice de masa ventricular izquierda a los 24 meses de seguimiento frente a basal de $-7,7 \pm 3,7$ IC 95% $-15,4$ a $-0,01$). Y en los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda basal se describe una disminución de la masa ventricular izquierda, medida mediante ecografía a los 24 meses de $-18,6$ gr/m² $\pm 8,2$ (IC 95% $-38,2$ a $1,01$). No encuentran sin embargo mejoría en la calidad de vida ni en el filtrado glomerular estimada en los 24 meses de duración del estudio.

En el ensayo clínico abierto ATTRACT, Hughes (61) compara durante 6 meses la terapia en 50 pacientes (56 % mujeres) con mutación susceptible y que estaban previamente con TRE, 32 pacientes se aleatorizaron sin periodo de lavado a Migalastat frente a 18 pacientes que mantuvieron la TRE previa (indistintamente AGAL A y B). Se continuó el estudio durante 18 meses a los 50 pacientes. Los pacientes presentaban una afectación avanzada de EF, con 10-13 años desde su diagnóstico, con proteinuria media de 300 mgrs/24 h y FG de 85 ml/min/1,73 m². Encuentran que el deterioro anualizado del filtrado glomerular es similar en los dos grupos, el grupo de Migalastat $-0,40 \pm 0,93$ ($-2,27$ a $1,48$) VS $-1,03 \pm 1,29$ (IC 95% $-3,64$ a $1,58$) ml/min/ 1,73 m²/año.

Se encontró una reducción estadísticamente significativa del índice de masa de VI frente a basal de $-6,6$ g/m² (IC 95% $-11,0$ a $-2,2$) en el grupo de Migalastat. En el grupo TRE la disminución en el IMVI frente a basal no fue significativo ($-2,0$ g/m² (IC 95% $-11,0$ a $7,0$)). Hubo un menor porcentaje no significativo de pacientes con eventos cardiacos, renales o cerebrovasculares en el grupo Migalastat (29%) frente al grupo TRE (44%), (p=0,36). El incremento de la proteinuria de 24 h fue numéricamente menor en el grupo Migalastat (49,2 mg) que en el grupo TRE (194,5 mg).

No encontraron diferencias en la concentración de Liso-Gb3 en plasma u orina, el dolor ni la calidad de vida, que mejoraron en ambos grupos.

Entre los pacientes que recibieron Migalastat en los ensayos clínicos, se notificó, como acontecimiento adverso más frecuente, la cefalea en el 35% (frente a 21% en el grupo de placebo) de los pacientes no previamente tratados con TRE y el 25% (frente a 24% en el grupo de TRE) de los pacientes que habían sido previamente tratados con TRE.

La reacción adversa más común recogida en Ficha Técnica fue la cefalea, experimentada por un 10% de los pacientes tratados con Migalastat.

RECOMENDACIONES

P.6.6 ¿La terapia con chaperonas u otros fármacos específicos para enfermedad de Fabry ha demostrado ser efectiva en asociación y/o alternativa a TRE?

DÉBIL

REC 6.6.1: Se sugiere en pacientes con enfermedad de Fabry confirmada con variantes genéticas patogénicas y susceptibles al tratamiento con la chaperona Migalastat, valorar esta alternativa a dosis de 150 mg /48 hrs frente a la TRE, dando información sobre los efectos de ambos tratamientos y su correcto seguimiento. Se sugiere que Migalastat puede ser una alternativa en pacientes con variantes genéticas susceptibles que no deseen utilizar la TRE, o en los que esta ha demostrado no ser efectiva.

FUERTE

REC 6.6.2: Se recomienda no usar la chaperona Migalastat en terapia combinada con TRE, por falta de estudios que hayan evaluado dicha asociación.



CAPÍTULO 7. TRATAMIENTO ADYUVANTE ESPECÍFICO DE LAS AFECTACIONES ORGÁNICAS DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

P.7 ¿Qué terapia adyuvante tiene efecto beneficioso para mejorar los síntomas y la calidad de vida o prevenir las complicaciones órgano específicas de los pacientes con enfermedad de Fabry?

- CALIDAD BAJA** No hemos encontrado estudios que aborden específicamente este tema comparando eficacia de distintos tratamientos. Una revisión sobre las manifestaciones cutáneas de la EF únicamente menciona el tratamiento de los angioqueratomas mediante técnicas de láser (pe. 532-nm Neodimio-YAG) si bien con resultados variables. Para las lesiones más pediculadas se aconseja con nitrógeno previo al láser. Otros tratamientos incluye electro cauterización o resección quirúrgica (178).
- CALIDAD BAJA** Respecto a las manifestaciones cardíacas, una revisión para el manejo de las diversas complicaciones órgano específicas de EF (64) da las recomendaciones habituales en la práctica clínica, ningún estudio aborda específicamente su manejo en enfermos de Fabry. En un artículo de revisión (63) se aconseja anticoagular a los pacientes con EF y fibrilación auricular (FA) independientemente de otros factores adicionales de riesgo embolígeno, de acuerdo con las recomendaciones actuales de las guías AHA/ACC sobre FA en pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica.
- CALIDAD BAJA** Un artículo (179) revisa específicamente las arritmias cardíacas. Incide en la monitorización con Holter, siendo frecuente la TVNS (5 de 60 pacientes) y la eventual necesidad de DAI.
- CALIDAD BAJA** Un estudio aconseja la implantación de DAI como prevención primaria en pacientes con arritmias ventriculares y presencia de fibrosis miocárdica significativa en RM (180).
- CALIDAD BAJA** Para el tratamiento de la nefropatía hay varios estudios que abordan el efecto del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) para mejorar la evolución de la proteinuria y no obtienen conclusiones definidas a favor ni en contra (181).
- CALIDAD BAJA** Un estudio de medicación complementaria a la TRE (110) es un EC abierto no diseñado para valorar específicamente el efecto de IECA/ARA-II, en el que se hace un seguimiento durante 54 meses de TRE. No apreciando efecto en la evolución de la función renal ni de la proteinuria por añadir tal medicación a la TRE, aunque eran pacientes con afectación renal avanzada, observa mejoría del control de la hipertensión arterial con el uso de IECA/ARA-II. Otro estudio observacional (182) hace un seguimiento de 11 pacientes con EF en TRE durante un promedio de 30 meses, administrándoles bloqueadores del SRAA, y compara la evolución del deterioro del FG y la relación proteinuria/creatinina en grupo con ERC avanzada (3-4) y con proteinuria mayor de 1 gramo/mg, con el grupo con ERC menos evolucionada (estadio 1-2 y proteinuria < 1gr/mg), describiendo que es factible y bien tolerado la asociación de ambos tratamientos, sin eventos adversos, y que el deterioro de el FG y la proteinuria es menor en los de deterioro renal menos avanzado al inicio de tratamiento. Por su diseño, no se aporta evidencia sobre si dicho deterioro menos acelerado se debe al estadio en que se inicia la TRE o al efecto adyuvante de la terapia con IECA/ARA-II.
- CALIDAD BAJA** Un estudio (183) se pregunta si el trasplante renal o la terapia de sustitución renal (diálisis), concomitante con la TRE, ayudan a evitar la progresión de la hipertrofia cardíaca, el deterioro del FG o la proteinuria, sin encontrar ninguna respuesta relevante, aunque parece haber una tendencia en los trasplantados a menor deterioro de los parámetros medidos.

CALIDAD ALTA

En un estudio realizado con los datos procedentes de 2.446 pacientes incluidos en el Registro Fabry se identificaron 138 sujetos con AVC, 86 varones (6,9 %) y 52 mujeres (4,3 %). El 50 % de los varones y el 38,3 % de las mujeres presentaron el AVC antes de conocerse que padecían la EF. La mayoría de los pacientes presentaron el primer AVC entre los 20 y los 50 años de edad, con una edad media de 39 años para los hombres y de 45,7 para las mujeres. El 86,6 % de los AVC fueron isquémicos y el 13,2 hemorrágicos. El riesgo de sufrir un AVC fue mayor para todos los grupos de edad en pacientes con EF que en la población general de EE.UU. En concreto el riesgo relativo del grupo entre 35-45 años fue 12,2 veces mayor para varones y 4,2 para mujeres. Comparando los pacientes con EF que no habían sufrido AVC con los que los habían tenido, estos presentaban con más frecuencia HTA (52,9 % vs 20,5 %), arritmias (32,6 % vs 17,7 %) y AIT (36,2 % vs 5,4 %) (184).

CALIDAD ALTA

En un estudio que evaluó dos cohortes de pacientes con EF durante un seguimiento medio de 5 años se pudo comprobar que el 21 % de los pacientes eran hipertensos, un 16 % eran fumadores y un 3 % presentaban dislipemia. En la cohorte de pacientes que recibieron terapia enzimática sustitutiva tres de 52 (5,7 %) presentaron un primer AVC mientras que en la cohorte sin tratamiento lo presentaron cinco de 42 (11,9 %) ($p = 0,289$) (185).

La Guía Interdisciplinar para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Fabry considera que en los pacientes con EF son necesarias terapias preventivas contra el infarto cerebral (inhibidores de la agregación plaquetaria) y control de la hipertensión arterial así como medidas preventivas secundarias (no fumar, actividad física, tratamiento con estatinas y control de la diabetes) (4).

Esta misma Guía considera también la utilización de medidas complementarias para el control del dolor: evitar mecanismos activadores (esfuerzo corporal, calor, fuertes oscilaciones de temperatura, estrés, sobre fatiga), uso de anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina, gabapentina), uso de antidepresivos tricíclicos (4).

CALIDAD BAJA

Un panel de expertos sobre dolor neuropático en EF basándose en revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre tratamiento del dolor neuropático en general y artículos específicos sobre su tratamiento en EF recomendó como primera línea de tratamiento los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, carbamazepina, gabapentina y pregabalina; como segunda línea los parches de lidocaína, la capsaicina tópica y el tramadol; como tercera línea los derivados opioides fuertes, con preferencia los de liberación retardada frente a los de corta acción y también podría incluirse los cannabinoides y como cuarta línea quedarían la metadona, los antiepilépticos que han mostrado menor eficacia (lamotrigina, lacosamida), tapentadol y la toxina botulínica. Basados en la experiencia del panel consideran que los parches de lidocaína y la crema de capsaicina pueden resultar útiles para prevenir las crisis de dolor desencadenadas por el ejercicio. Para el tratamiento del dolor crónico se recomienda utilizar carbamazepina 250-800 mg/día (186), gabapentina 100-2400 mg/día (187), fenitoína 300 mg/día (188), pregabalina 75-300 mg/día (experiencia del panel), antidepresivos tricíclicos 12,5 a 150 mg/día (experiencia del panel) o inhibidores de la recaptación de la serotonina como duloxetina 60-120 mg/día o venlafaxina 150-225 mg/día (189); (190). Para los ataques agudos de dolor se puede utilizar según el panel: lidocaína endovenosa 2-5 mg/kg (191), tramadol 100-400 mg/día (192), morfina 30-120 mg/12 hora (193), oxycodona 20-60 mg/12 horas, ibuprofeno 400-2400 mg/día y diclofenaco 50-150 mg/día). La utilización de agonistas opioides para el control de las crisis de dolor debe reservarse a los casos en que no resultan efectivos los antiepilépticos para evitar empeorar los problemas de motilidad intestinal y el riesgo de dependencia. Para la utilización de cualquiera de los fármacos propuestos deben tenerse en cuenta sus potenciales efectos secundarios e interacciones como por ejemplo los antidepresivos tricíclicos y de riesgo de arritmias o la venlafaxina y el aumento del intervalo QT. Los expertos del panel consideran que el tratamiento en cada caso deber ser indivi-



dualizado y que las medidas no farmacológicas son también eficaces incluyendo las terapias físicas y psicológicas y la adaptación del estilo de vida (aire acondicionado para evitar cambios bruscos de temperatura, rápido tratamiento de la fiebre y las infecciones, buena hidratación, quitarse los zapatos y los calcetines durante los ataques de dolor) (194).

CALIDAD MEDIA En un estudio que incluyó seis pacientes varones con EF de entre 14 y 45 años sin tratamiento de sustitución enzimática se evaluó el efecto sobre el dolor neuropático del tratamiento durante 4 semanas con gabapentina a dosis de 100 a 1200 mg al día ajustada según la tolerancia de cada sujeto, comprobándose una reducción medida con la escala Brief Pain Inventory en los tres aspectos considerados, con un descenso de la puntuación media basal de 5 (rango: 4-6) a 3,7 (rango: 3-6) y una reducción intra individual de 1,3 (0-3) ($p = 0,22$). La puntuación para el peor dolor paso de 6,8 (5-8) a 4,8 (2-8) ($p = 0,09$). Sin embargo, ningún paciente quedo completamente libre de dolor (187).

CALIDAD MUY BAJA Respecto a la utilización de medicina alternativa un estudio (195) realiza una encuesta no validada de satisfacción con el uso de terapias alternativas (acupuntura, reflexoterapia, meditación, masajes) o medicina complementaria (ginseng, multivitaminas, condroitín, ginko, ácidos grasos omega3), en la cohorte de 210 pacientes con EF de un solo centro norteamericano, obteniendo una tasa de respuesta muy baja del 22 %, observando que utilizaban medicina alternativa 17 pacientes, los cuales se encontraban moderadamente satisfechos con su efecto sobre su calidad de vida y el control del dolor (escala de Likert, 3 (de 0 a 5).

RECOMENDACIONES

P.7 ¿Qué terapia adyuvante tiene efecto beneficioso para mejorar los síntomas y la calidad de vida o prevenir las complicaciones órgano específicas de los pacientes con enfermedad de Fabry?

DÉBIL **REC 7.1: Se sugiere** que el tratamiento local con láser puede ser útil para los angioqueratomas en la enfermedad de Fabry.

FUERTE **REC 7.2: Se recomienda** no utilizar terapias de medicina alternativa como tratamiento de la enfermedad de Fabry.

CARDIACO

FUERTE **REC 7.3: Se recomienda** tratar las distintas manifestaciones cardíacas de la enfermedad de Fabry siguiendo los estándares actuales de buena práctica.

FUERTE **REC 7.4: Se recomienda** anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular y cardiopatía hipertrófica.

DÉBIL **REC 7.5: Se sugiere** implantación de un DAI para prevención primaria de muerte súbita en EF con fibrosis miocárdica documentada por RM y arritmias ventriculares.

RENAL

FUERTE **REC 7.6: Se recomienda** la utilización de IECA/ARA-II concomitante con la TRE en pacientes con proteinuria, que no tengan avanzado deterioro del filtrado glomerular, siguiendo los estándares actuales de buena práctica.



NEUROLÓGICO

FUERTE	REC 7.7: En los pacientes con enfermedad de Fabry (hombres o mujeres) se recomienda el control de los factores de riesgo cardiovascular (HTA, Diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo) y la anticoagulación en caso de fibrilación auricular, para disminuir las complicaciones cerebrovasculares siguiendo las mismas pautas que la población general.
FUERTE	REC 7.8: En los pacientes con enfermedad de Fabry que han sufrido un AVC se recomienda utilizar medidas preventivas secundarias: abstinencia tabáquica, actividad física, tratamiento antiagregante o anticoagulante, tratamiento con estatinas y control de la presión arterial y la glucemia de forma similar a los sujetos sin EF.
DÉBIL	REC 7.9: Para el tratamiento del dolor crónico de los pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere utilizar como fármacos de primera línea: carbamazepina, gabapentina, fenitoína, pregabalina, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de la serotonina (duloxetina o venlafaxina) ajustando la dosis según tolerancia y control del dolor.
DÉBIL	REC 7.10: Para el tratamiento de las crisis de dolor en los pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere utilizar tramadol, morfina, oxycodona, ibuprofeno, diclofenaco o lidocaína endovenosa.
DÉBIL	REC 7.11: Para el tratamiento del dolor crónico neuropático de los pacientes con enfermedad de Fabry se sugiere no utilizar de inicio morfina o sus derivados para evitar sus efectos secundarios y el riesgo de dependencia.

CAPÍTULO 8. TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN SITUACIONES DE MULTIMORBILIDAD

Preguntas a responder:

P.8.1: ¿Hay modificación del efecto de la TRE o la terapia con chaperonas por el uso concomitante con analgésicos / antiépilépticos / antiagregantes / hipotensores u otros fármacos?

P.8.2: ¿Hay modificación del efecto o la dosis de la TRE/Chaperona por afectación digestiva o renal?

P.8.1 ¿Hay modificación del efecto de la TRE o la terapia con chaperonas por el uso concomitante con analgésicos / antiépilépticos / antiagregantes / hipotensores u otros fármacos?

En el momento actual, es difícil conocer la contribución neta de la terapia específica con reemplazo enzimático separada de las intervenciones estándares para control de la enfermedad cardíaca, renal, neurológica, etc. en pacientes con EF, ya que no existen suficientes estudios diseñados a resolver esta cuestión.

CALIDAD BAJA

Se sugiere que los pacientes con EF deben seguir las pautas generales para el tratamiento de la ERC, incluida la optimización de la presión arterial, la proteinuria, dejar de fumar, la restricción dietética de la sal y el tratamiento de la hiperlipidemia (45). En un estudio realizado por Tahir (182) que incluían a 11 pacientes con EF clásica y en tratamiento con TRE, observaron la estabilización de la función renal en 6 pacientes en alto riesgo de progresión a enfermedad renal terminal con control de proteinuria a un objetivo de 0,5 g / día mientras recibía una TRE agalsidasa-beta 1mg/kg/2s junto con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina-II (ARA-2). En otro estudio de mayor tamaño, 24 pacientes, en tratamiento así mismo con TRE AGAL-B 1mg/kg/2s, el tratamiento con IECA/ ARA-2, mantuvieron el cociente proteína/creatinina urinaria < 0.5 g/g en 18 de los 24 pacientes que completaron el protocolo abierto de 24 meses. A pesar del control exitoso de la proteinuria en estos 18 pacientes, sólo 6 experimentaron estabilización de la función renal, mientras que los 12 pacientes restantes continuaron deteriorando la función renal al mismo ritmo que los 6 pacientes que no pudieron alcanzar el objetivo para el control de la proteinuria, la única explicación que encontraron los investigadores fue la edad al inicio de la TRE (196). En este sentido, se necesitan estudios prospectivos con mayor número de pacientes para poder obtener recomendaciones específicas.

CALIDAD BAJA

La enfermedad cardíaca sigue representando la mayoría de las muertes en pacientes con EF de ambos sexos y fenotipos. En este sentido, el control de las diferentes afecciones como son la miocardiopatía hipertrófica, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, las arritmias que precisen de antiarrítmicos, anticoagulación para prevención de fenómenos cardioembólicos, así como las que precisen de implante de marcapasos o desfibriladores, precisan de la terapia habitual recomendada por las guías internacionales de cada patología en concreto, independientemente del inicio de la TRE para estas afecciones (45). Se necesitan igualmente estudios prospectivos para la evaluación de los fármacos/ dispositivos en estos grupos de pacientes.

CALIDAD BAJA

El objetivo más importante a nivel neurológico es el control del dolor neuropático que influye en calidad de vida de los pacientes y suele ser uno de los síntomas más invalidantes, así como prevenir los eventos cerebrovasculares tanto mayores como menores. El dolor neuropático, así como las crisis de dolor agudas es uno de los síntomas más frecuentes en la infancia y adolescencia en



hombres con fenotipo clásico. Hasta la fecha, existen estudios controlados y randomizados tanto con agalsidasa alfa y agalsidasa beta que muestran la eficacia de la terapia en reducir la severidad del dolor, la necesidad de utilizar medicamentos para el alivio del dolor neuropático y hasta la normalización de respuestas simpáticas en piel; sin embargo no existen ensayos clínicos aleatorizados en cuanto a la evaluación de fármacos moduladores junto a TRE. En una revisión de la literatura de Schuller (197), en la que se excluyeron específicamente aquellos estudios que incluían pacientes en TRE, encontraron que sólo la carbamazepina, la fenitoína y la gabapentina tienen evidencia de efectividad en el control del dolor neuropático, pero que la evidencia es escasa debido a que muchos de estos artículos eran comunicaciones de caso.

Sólo para la carbamazepina, la fenitoína y la gabapentina hay evidencia de efectividad en el dolor neuropático debido a la EF, pero falta la comparación de la efectividad entre estos fármacos. En la práctica clínica habitual, los efectos adversos pueden desalentar el uso de carbamazepina y fenitoína a favor de los fármacos antiepilépticos de segunda generación, pero esto actualmente no está respaldado por la evidencia clínica. Esta revisión adolece en gran medida de información de resultados completos y un predominio de informes de casos, que enfatiza la necesidad de ensayos clínicos robustos y estudios observacionales de cohortes. Se ha postulado que los depósitos de lípidos en las células del endotelio vascular y del músculo liso podrían causar estrés oxidativo, disfunción vascular, oclusión del vaso e isquemia tisular local en pacientes con EF (198).

CALIDAD BAJA

Además, también se han documentado los fenómenos cardioembólicos (fundamentalmente secundarios a fibrilación auricular), hemorragias intracerebrales y subaracnoideas, microhemorragias, trombosis venosa cerebral y disecciones carotideas. La terapia antiplaquetaria está recomendada para prevenir el accidente cerebrovascular en pacientes que no han recibido tratamiento previo con enzimas y en aquellos sometidos a TRE para la prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular (199).

Actualmente se necesitan estudios que confirmen si las estatinas deben indicarse en todos los pacientes con EF. Hasta la fecha, parece que los pacientes con enfermedad cerebrovascular establecida, así como una situación proinflamatoria se beneficiarían de éstas (191).

RECOMENDACIONES

P.8.1 ¿Hay modificación del efecto de la TRE o la terapia con chaperonas por el uso concomitante con analgésicos / antiepilépticos / antiagregantes / hipotensores u otros fármacos?

DÉBIL

REC 8.1: En pacientes con enfermedad de Fabry que estén recibiendo TRE O CHAPERONAS se **sugiere** que se sigan las pautas generales para el tratamiento de la enfermedad renal crónica, enfermedad cardíaca y cerebrovascular, así como los analgésicos, según las guías clínicas estándares para el control de tales complicaciones.

P.8.2 ¿Hay modificación del efecto o la dosis de la TRE / Chaperona por afectación digestiva o renal?

Con respecto a la interacción multimorbilidad-fármacos que puedan alterar la metabolización del fármaco, es decir si la presencia de insuficiencia renal o alteraciones digestivas o hepáticas modifican el efecto de la TRE en los pacientes con EF, los estudios de cohortes en “vida real” no han mostrado efectos adversos, o modificaciones en la farmacocinética que obliguen a modificar la dosis de la TRE.

CALIDAD ALTA Así un estudio (200) se plantea si la hemodiálisis altera la farmacocinética de la enzima perfundida a dosis habitual en pacientes sometidos a diálisis. Comparan la administración de Agalsidasa beta (1mg/kg/2s) durante la sesión de diálisis frente a administrarla en los días inter diálisis. Encuentran que la actividad en plasma es un poco mayor cuando se administra intra sesiones, quizá por el efecto de contracción de volumen que ocurre durante la ultrafiltración. Este hallazgo tiene relevancia respecto a la calidad de vida de los pacientes, pues dada la velocidad de perfusión de la TRE, de 2 a 4 horas, el que se pueda administrar durante las sesiones de diálisis, le permite liberar ese tiempo en los días inter sesiones. También confirman que no se altera la disponibilidad de enzima porque se utilicen dializadores de alta o baja permeabilidad.

CALIDAD BAJA Respecto a la patología cardíaca, es interesante resaltar el estudio de Smid (40) referido a la interacción fármaco/enfermedad, en concreto la amiodarona usada en cardiópatas con HVI que induce lipidosis que pueden elevar la Liso-Gb3 en plasma, induciendo a un diagnóstico erróneo de EF.

CALIDAD BAJA No obstante, hay datos que sugieren un menor efecto en pacientes con mayor gravedad de la enfermedad, Mignani (183) en un estudio de escasa muestra y pérdidas de seguimiento, se compara el efecto tras 4 años de TRE en sujetos con ERC avanzada, sugiriendo que el efecto sobre el deterioro del FG, HVI y eventos neurológicos en aquellos que evolucionaron hasta el trasplante renal es mejor que en aquellos con terapia de sustitución renal.

Está reportado que no se encuentran diferencias de efecto de la TRE por etnia (82).

RECOMENDACIONES

P.8.2 ¿Hay modificación del efecto o la dosis de la TRE / Chaperona por afectación digestiva o renal?

FUERTE **REC 8.2.1:** Se recomienda no modificar el tratamiento de TRE/ Chaperona por el grado de afectación de los órganos diana. La ficha técnica de Migalastat descarta su uso si la filtración glomerular es menor de 30 ml/min.

FUERTE **REC 8.2.2:** En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en terapia renal sustitutiva que estuvieren recibiendo TRE, se recomienda realizarla en el curso de las sesiones de diálisis.



CAPÍTULO 9. MEDIDAS DE SOPORTE, GESTIÓN DE LA ENFERMEDAD Y COORDINACIÓN DE CUIDADOS

Preguntas a responder:

P.9.1: ¿Cuáles son las preferencias asistenciales de los pacientes con EF respecto a su calidad de vida y funcionalidad?

P.9.2: ¿Cuál es la carga de enfermedad y tiempo de cuidados en paciente con EF, según avanza la edad?

P.9.3: ¿Los adolescentes con enfermedad de Fabry presentan problemas de rendimiento escolar?

P.9.4: ¿Ocasiona la enfermedad de Fabry limitación funcional para actividad laboral y deterioro de calidad de vida?

P.9.1 ¿Cuáles son las preferencias asistenciales de los pacientes con enfermedad de Fabry respecto a su calidad de vida y funcionalidad?

CALIDAD BAJA En un estudio realizado en Reino Unido por Lloyd et al (201) en población general, mediante modelo de elección discreta, se evaluaron diferentes aspectos del tratamiento para la EF. El modelo reveló una preferencia significativa de los encuestados por el tratamiento oral en comparación con IV, incluso en el contexto de un tratamiento que puede extender la supervivencia general, y los aspectos que afectarían a la calidad de vida fueron la infusión auto administrada, las cefaleas relacionadas con el tratamiento (más de 12 veces al año) y reacciones a la infusión (más de seis veces al año).

La principal intervención organizativa encontrada en la literatura es el tratamiento domiciliario con infusión intravenosa, del que se han localizado cuatro estudios.

CALIDAD BAJA En un estudio sobre los efectos de la TRE a largo plazo con AGAL-A (hasta 5 años), 22 pacientes fueron tratados en su domicilio, administrando un total de 1.528 infusiones (rango de 42–73 infusiones por paciente) por personal de enfermería (202). No se produjo ningún problema de seguridad derivado de la administración de TRE en el domicilio, ni aparecieron nuevas reacciones derivadas del cambio de lugar de aplicación. El estudio sugiere que el tratamiento domiciliario a largo plazo consigue la misma eficacia que en ámbito sanitario y no presenta problemas de seguridad.

CALIDAD BAJA En otro estudio se evaluó el tratamiento domiciliario mediante un cuestionario diseñado específicamente para EF y enfermedad de Gaucher. Se encuestaron 40 pacientes con EF que habían sido tratados previamente en el hospital durante 10 meses, de los cuales respondieron 20. La TRE domiciliaria no resultó estresante para 18 de ellos y afectó poco a su vida familiar en 15, siendo las proporciones inferiores a las repercusiones de la fase hospitalaria. La mayoría respondieron que preferían la TRE domiciliaria por la conveniencia al no desplazarse y el confort (203).

CALIDAD BAJA Un estudio realizado en Argentina evaluó retrospectivamente la tolerabilidad y la seguridad del procedimiento de infusión domiciliaria de AGAL-A (0,2 mg/kg/2s) (204). El programa incluyó 87 pacientes; 51 hombres (edad media: 30 años) y 36 mujeres (edad media: 34 años) y se administraron un total de 5.229 infusiones en el domicilio (media: 59 por paciente). Se observaron un total de 5 reacciones adversas en 5 pacientes (5,7 % de los pacientes y 0,9 % del número total de infusiones). Todas fueron leves y se resolvieron reduciendo la velocidad de la infusión o usando antihistamínicos. Los 5 pacientes fueron positivos para anticuerpos IgG, pero ninguno presentó anticuerpos IgE o sufrió un shock anafiláctico.



CALIDAD BAJA Finalmente, un estudio realizado en Alemania evaluó a 53 pacientes que, tras un periodo inicial con administración de la TRE con AGAL-A en el hospital, pasaron a la administración en el domicilio por una enfermera entrenada. El periodo de observación fue de 3 a 13 meses. Los resultados muestran un incremento significativo en la satisfacción de los pacientes con la TRE domiciliaria, así como mejoría en la calidad de vida medida con SF-36, siendo el tratamiento bien tolerado y seguro (205). En ninguno de los estudios se observaron acontecimientos asociados con la infusión que requirieran un ingreso hospitalario ni supusieran un peligro de muerte.

RECOMENDACIONES

P.9.1 ¿Cuáles son las preferencias asistenciales de los pacientes con enfermedad de Fabry respecto a su calidad de vida y funcionalidad?

FUERTE **REC 9.1.1:** Se **recomienda** valorar con los pacientes las preferencias de modalidad de tratamiento (TRE o CHAPERONA, si susceptibles), y de administración que se tengan disponibles (infusiones domiciliarias, etc.), así como el dintel de molestias, seguridad, requisitos de seguimiento a largo plazo y complicaciones que están dispuestos a tolerar, antes de replantear una modificación del tratamiento.

FUERTE **REC 9.1.2:** Se **recomienda** aportar información sobre asociaciones de pacientes y facilitar guías para pacientes.

P.9.2 ¿Cuál es la carga de enfermedad y tiempo de cuidados en paciente con enfermedad de Fabry, según avanza la edad?

CALIDAD MEDIA No hay evidencias directas sobre la carga de enfermedad que soportan pacientes y familiares de EF según avanza la edad de los mismos, pues la mayoría de las publicaciones a partir de los registros de pacientes son cortes transversales, con referencias retrospectivas a la forma de presentación de la enfermedad. No obstante, conocemos por la historia natural que en la presentación clásica la edad media en la que se pasa de síntomas orgánicos a afectación de la función orgánica es la década de los 30-40 (11), en concreto a los 38 años para la afectación renal, los 41-47 para la cardiaca y 38-43 años para la vasculo cerebral, en ambos sexos (11). Por su parte, los datos de los ensayos clínicos muestran que la carga de enfermedad cardiaca, neurológica central o renal, una vez establecidas, no revierte con el uso de las terapias actualmente disponibles (103), lo cual explica que en el registro británico la expectativa vital de las mujeres con EF sea 15 años menos de la de la población de referencia del Reino Unido (13).

CALIDAD BAJA Dado que en la forma clásica de la EF el inicio de síntomas como dolor, diarrea, anhidrosis suele estar en la infancia tardía y adolescencia, entre los 9 y 15 años (11), la carga de enfermedad recae en los años socialmente más condicionantes de la formación de los pacientes, repercutiendo en el desarrollo psico social y el rendimiento escolar en los adolescentes, así como en su calidad de vida e integración social posteriormente. Ello es así incluso en los pacientes en fases tempranas que sólo presentan síntomas, pero sin deterioro de la función cardiaca o renal en los que se inicia TRE, dada la velocidad de perfusión que consume habitualmente de 2 a 4 horas cada dos semanas (200).

CALIDAD BAJA Por varios estudios conocemos que los pacientes puntúan su calidad de vida al mismo nivel que otras enfermedades crónicas incapacitantes. En un estudio para validar la escala Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI-2), en el que solo evalúa a 28 pacientes de 71 a los que se propone y sin recoger el grado de afectación orgánica, simplemente con información de los sínto-



mas de los pacientes, los enfermos con Fabry puntúan de modo similar a sujetos con dolor crónico, y con un perfil que sugiere aislamiento y mal ajuste social. El cuestionario es ampliamente usado para calificar las funciones psicológicas en pacientes crónicos (206).

CALIDAD BAJA El sufrimiento de dolor es clave en la carga de enfermedad, como confirma un estudio en la cohorte canadiense de pacientes Fabry (59), que aunque recogen una baja tasa de respuesta de apenas un 20 %, muestra una gran repercusión en su calidad de vida debida al dolor sin diferencias entre sexos, puntuado en 3,3+-1,3 en escala de 1-5. Los principales aspectos en los que le repercute en su calidad de vida, son: actividades instrumentadas de la vida diaria (2 %), función social y familiar (20,5 %), empleo (21,6 %) y actividades físicas y de recreo (37,5 %), expresando su queja por la escasa preocupación de los médicos en el impacto del dolor en su vida cotidiana.

CALIDAD MEDIA La sensación de carga de enfermedad y su efecto sobre la calidad de vida es analizado en un estudio transversal mediante el cuestionario SF-36, en un grupo de 202 mujeres heterocigotas de EF, comparándolo con una cohorte de enfermas crónicas y de mujeres sanas (207), así como en un grupo de 53 hombres con afectación avanzada de EF (208). A pesar de que no se aportan datos de la intensidad de síntomas del grupo de EF, se aprecia una importante y significativa disminución de la calidad de vida en los 8 dominios del cuestionario, respecto a mujeres y hombres sanos. Con un impacto en la calidad de vida en el mismo rango de dos enfermedades crónicas como la esclerosis múltiple y la artritis reumatoide. Los dominios en los que la calidad de vida mostraba una diferencia clínicamente relevante (DCR) de mayor importancia fueron: función social y física; limitaciones de rol físico o emocional; vitalidad y salud general. En el dolor mostraban una DCR de efecto moderado frente a sanos. Las paciente identificaban como los síntomas más limitantes las acroparestesias, la afectación cerebrovascular, la insuficiencia renal y los síntomas digestivos. Por lo que la cronicidad de la afectación orgánica avanzada es un factor de impacto sobre la vida laboral de los pacientes y familia.

CALIDAD MEDIA Esas conclusiones se refrendan en la encuesta a las mujeres con EF del registro británico, al que contestan el 70 % de las registradas y describen que un 70 % presentaba dolor neuropático desde la adolescencia a lo largo de su vida (con una puntuación media de 7 en escala 0-10 McGraw). Las pacientes refieren una gran afectación sobre sus actividades instrumentadas para la vida diaria, en concreto en un 27,7 % para la escolarización; un 55,5 % para las actividades deportivas, un 27,5 % para la vida familiar y 46,6% para la vida social (13).

RECOMENDACIONES

P.9.2 ¿Cuál es la carga de enfermedad y tiempo de cuidados en paciente con enfermedad de Fabry, según avanza la edad?

FUERTE **REC 9.2.1:** En los pacientes con enfermedad de Fabry **se recomienda** valorar con los pacientes y su entorno familiar la carga de enfermedad que soportan.

FUERTE **REV 9.2.2:** **Se recomienda** evaluar el impacto de sus síntomas sobre su rendimiento escolar, situación laboral, sensación de salud física y emocional, su repercusión en vida social y económica.

FUERTE **REC 9.2.3:** **Se recomienda** realizar a los pacientes con enfermedad de Fabry al confirmarse el diagnóstico una evaluación estructurada de su calidad de vida y gravedad, utilizando escalas validadas, como el SF-36 y el MSSI respectivamente, para disponer de criterios objetivos de la evolución en la repercusión en la vida cotidiana de los pacientes.



FUERTE **REC 9.2.4: Se recomienda**, cuando se realiza tratamiento de reposición enzimática, adaptar la pauta de administración para facilitar la actividad del paciente, con medidas contrastadas como administración domiciliaria, en las sesiones de diálisis, y otras.

P.9.3 ¿Los adolescentes con enfermedad de Fabry presentan problemas de rendimiento escolar?

CALIDAD ALTA En un ensayo clínico en el que se evaluó el tratamiento durante 48 semanas con agalsidasa-β en 16 adolescentes con EF se identificó la presencia de absentismo escolar en el 12 % de ellos antes de iniciar el tratamiento reduciéndose de forma significativa al 7% ($p = 0,04$) (209).

CALIDAD MEDIA Por otra parte, el análisis de los datos de 543 menores de 18 años incluidos en el registro FOS demostró la presencia de pérdida de audición confirmada mediante audiometría en un 14 % de casos con comienzo a partir de la segunda década de la vida lo que podría afectar a su desarrollo escolar (210).

CALIDAD ALTA Un estudio sobre el impacto de la enfermedad de Fabry en el desarrollo psicosocial que incluyó 28 pacientes con esta enfermedad no encontró repercusión a largo plazo en el nivel educativo alcanzado, aunque los varones con enfermedad de Fabry practicaban menos deportes competitivos y pertenecían a club deportivos durante la etapa escolar con menos frecuencia que la población general (33 vs 88 %) (211).

RECOMENDACIONES

P.9.3 ¿Los adolescentes con enfermedad de Fabry presentan problemas de rendimiento escolar?

DÉBIL **REC 9.3.1: Se sugiere** que el tratamiento de sustitución enzimática a dosis de 1 mg/kg cada 2s semanas puede mejorar el absentismo escolar en pacientes con enfermedad de Fabry.

FUERTE **REC 9.3.2:** En adolescentes con enfermedad de Fabry **se recomienda** realizar estudios de audiometría para identificar problemas de audición que pudieran afectar a su desarrollo escolar.

P.9.4 ¿Ocasiona la enfermedad de Fabry limitación funcional para actividad laboral y deterioro de calidad de vida?

CALIDAD MEDIA Arends (116) realiza una revisión sistemática sobre artículos que evalúan la calidad de vida en pacientes con EF. 11 estudios utilizan el cuestionario SF-36 encontrando en todos los dominios una puntuación menor que la población de referencia, la menor puntuación se obtiene en el ítem rol físico (que incluye actividad laboral) con 40 puntos menos que la población de referencia. Siete estudios que utilizan el cuestionario EQ-5D también encuentran una puntuación significativamente menor que la población general. Se observa una relación entre menor calidad de vida, gravedad de la enfermedad (en especial con insuficiencia renal) y la edad, mostrando los varones una repercusión sobre la calidad de vida a menor edad que las mujeres.

CALIDAD MEDIA Varios estudios analizan el efecto de TRE sobre calidad de vida sin poderse extraer conclusiones definitivas. Watt (115) mide SF 36 basal y tras 24 meses de TRE (71 varones y 56 mujeres) encuentra mejoría significativa especialmente en varones.

CALIDAD MEDIA Wyatt (106) en un estudio de cohortes con 288 pacientes tratados con TRE las puntuaciones en las escalas físicas del SF-36 fueron alrededor de 40 puntos peores que la población de referencia. No

encontró asociación significativa entre el tiempo en TRE y la gravedad del dolor, pero si se observó una asociación significativa con la disminución de la escala que mide la interferencia del dolor en la calidad de vida de los pacientes adultos. Asimismo, se encontró una asociación significativa entre la duración de la TRE y la disminución en la puntuación del cuestionario de salud SF-36 física. Hubo una relación significativa, no lineal entre el tiempo en TRE y puntuaciones más bajas (es decir, peores) en SF-36 mental. Aunque no se observó asociación entre la puntuación en EQ-5D y el tiempo en TRE, se detectó una reducción significativa en el estado de salud informado por el paciente utilizando el EQ-5D de escala visual analógica. Finalmente, al ajustar según la edad, encontraron un aumento leve pero estadísticamente significativo entre la fatiga y la duración de la TRE, lo que podría sugerir un empeoramiento de la fatiga con el tiempo en TRE o una enfermedad más avanzada (dato no analizado en el estudio y que podría dificultar la interpretación de los resultados). Probablemente estos hallazgos puedan estar influenciados por el bajo número de pacientes sin tratar al inicio del estudio y no tener un grupo control de pacientes sin tratamiento con TRE, por lo que la disminución en la calidad de vida podría deberse a factores de confusión como la edad, fenotipo o estadio de la enfermedad.

RECOMENDACIONES

P.9.4 ¿Ocasiona la enfermedad de Fabry limitación funcional para actividad laboral y deterioro de calidad de vida?

DÉBIL

REC 9.4: Se sugiere evaluar periódicamente la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EF, incluyendo la afectación sobre la actividad laboral y social.



BIBLIOGRAFÍA

1. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History. *J Genet Couns*. 2008;17(1):79–83.
2. Rigoldi M, Concolino D, Morrone A, Pieruzzi F, Ravaglia R, Furlan F, et al. Intrafamilial phenotypic variability in four families with Anderson-Fabry disease. *Clin Genet*. 2014;86(3):258–63.
3. Herrera J, Miranda CS. Prevalence of Fabry's disease within hemodialysis patients in Spain. *Clin Nephrol*. 2014; 81(2):112–20.
4. Rolfs A. Guía interdisciplinar para el diagnóstico y la terapia de M. Fabry. Rostock; 2013.
5. Gal A, Beck M, Winchester B. Clinical utility gene card for: Fabry disease. *Eur J Hum Genet*. 2011;20(10).
6. García de Lorenzo A. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. Fundación GETER. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(4):178–83.
7. Barba-Romero M-Á, Rivera-Gallego A, Pintos-Morell G. Fabry disease in Spain: description of Spanish patients and a comparison with other European countries using data from the Fabry Outcome Survey (FOS). *Int J Clin Pract*. 2011;65(8):903–10.
8. Barba Romero MÁ, Rivera Gallego A, Pintos Morell G. Comparación de los pacientes de un registro español de enfermedad de Fabry en dos periodos de tiempo. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(9):379–84.
9. Vedder AC, Linthorst GE, Van Breemen MJ, Groener JEM, Bemelman FJ, Strijland A, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb 3 levels. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:68–78.
10. Arends M, Wanner C, Hughes D, Mehta A, Oder D, Watkinson OT, et al. Characterization of Classical and Nonclassical Fabry Disease: A Multicenter Study. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1631–41.
11. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, Waldek S, Scott CR, Sillence DO, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30:184–92.
12. Rozenfeld P, Tarabuso A, Ebner R, Ramallo G, Fossati C. A successful approach for the detection of Fabry patients in Argentina. *Clin Genet*. 2006;69(4):344–8.
13. Macdermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet*. 2001;38:769–807.
14. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry Disease Practice Guidelines: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555–64.
15. Linthorst GE, Bouwman MG, Wijburg FA, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Hollak CEM. Screening for Fabry disease in high-risk populations: a systematic review. *J Med Genet*. 2010;47(4):217–22.
16. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, Biegstraaten M, Deprez RHL, Linthorst GE, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. *J Med Genet*. 2014;51(1):1–9.
17. Smid BE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM, van den Bergh Weerman MA, Florquin S, Kok WEM, et al. Diagnostic dilemmas in Fabry disease: a case series study on GLA mutations of unknown clinical significance. *Clin Genet*. 2015;88(2):161–6.
18. Daitx VV, Mezzalana J, Goldim MP de S, Coelho JC. Comparison between alpha-galactosidase A activity in blood samples collected on filter paper, leukocytes and plasma. *Clin Biochem*. 2012;45(15):1233–8.
19. Tanaka M, Ohashi T, Kobayashi M, Eto Y, Miyamura N, Nishida K, et al. Identification of Fabry's disease by the screening of alpha-galactosidase A activity in male and female hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2005;64(4):281–7.
20. Ichinose M, Nakayama M, Ohashi T, Utsunomiya Y, Kobayashi M, Eto Y. Significance of screening for Fabry disease among male dialysis patients. *Clin Exp Nephrol*. 2005;9(3):228–32.



21. Kleinert J, Kotanko P, Spada M, Pagliardini S, Paschke E, Paul K, et al. Anderson-Fabry disease: a case-finding study among male kidney transplant recipients in Austria. *Transpl Int*. 2009;22(3):287–92.
22. Andrade J, Waters PJ, Singh RS, Levin A, Toh B-C, Vallance HD, et al. Screening for Fabry Disease in Patients with Chronic Kidney Disease: Limitations of Plasma α -Galactosidase Assay as a Screening Test. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):139–45.
23. Porsch DB, Nunes ACF, Milani V, Rossato LB, Mattos CB, Tsao M, et al. Fabry Disease in Hemodialysis Patients in Southern Brazil: Prevalence Study and Clinical Report. *Ren Fail*. 2008;30(9):825–30.
24. Kalkan Uçar S, Sozmen E, Duman S, Başçi A, Çoker M. Alpha-Galactosidase A Activity Levels in Turkish Male Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial*. 2012;16(6):560–5.
25. Hagege AA, Caudron E, Damy T, Roudaut R, Millaire A, Etchecopar-Chevreuril C, et al. Screening patients with hypertrophic cardiomyopathy for Fabry disease using a filter-paper test: the FOCUS study. *Heart*. 2011;97(2):131–6.
26. Mawatari K, Yasukawa H, Oba T, Nagata T, Togawa T, Tsukimura T, et al. Screening for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2013;167(3):1059–61.
27. Terryn W, Deschoenmakere G, De Keyser J, Meersseman W, Van Biesen W, Wuyts B, et al. Prevalence of Fabry disease in a predominantly hypertensive population with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol*. 2013;167(6):2555–60.
28. Elliott P, Baker R, Pasquale F, Quarta G, Ebrahim H, Mehta AB, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the European Anderson-Fabry Disease Survey. *Heart*. 2011;97(23):1957–60.
29. Liao H-C, Huang Y-H, Chen Y-J, Kao S-M, Lin H-Y, Huang C-K, et al. Plasma globotriaosylsphingosine (lysoGb3) could be a biomarker for Fabry disease with a Chinese hotspot late-onset mutation (IVS4+919G>A). *Clin Chim Acta*. 2013;426(55):114–20.
30. Shi Q, Chen J, Pongmoragot J, Lanthier S, Saposnik G. Prevalence of Fabry Disease in Stroke Patients—A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):985–92.
31. Dubuc V, Moore DF, Gioia LC, Saposnik G, Selchen D, Lanthier S. Prevalence of Fabry Disease in Young Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012;22(8):1–5.
32. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenicGLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet*. 2018;55(4):261-8.
33. Rombach SM, Dekker N, Bouwman MG, Linthorst GE, Zwinderman AH, Wijburg FA, et al. Plasma globotriaosylsphingosine: Diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2010;1802(9):741–8.
34. Smid BE, Van Der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol*. 2014;177(2):400–8.
35. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, et al. Canadian Fabry Disease Treatment Guidelines 2016. Canadian Fabry Disease Initiative (CFDI); 2016. p. 26.
36. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, Tøndel C, Oliveira JP, Vogt L, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: approach to a correct diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2015;114(2):242–7.
37. Thurberg BL, Randolph Byers H, Granter SR, Phelps RG, Gordon RE, O’Callaghan M. Monitoring the 3-Year Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease by Repeated Skin Biopsies. *J Invest Dermatol*. 2004;122(4):900–8.
38. Schiffmann R, Forni S, Swift C, Brignol N, Wu X, Lockhart DJ, et al. Risk of death in heart disease is associated with elevated urinary globotriaosylceramide. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000394.
39. Paschke E, Fauler G, Winkler H, Schlagenhaut A, Plecko B, Erwa W, et al. Urinary Total Globotriaosylceramide and Isoforms to Identify Women With Fabry Disease: A Diagnostic Test Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):673–81.



40. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet*. 2015;52(4):262–8.
41. van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, Poorthuis BJ, Linthorst GE, Zwinderman AH, et al. Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis*. 2011;1812(1):70–6.
42. Niemann M, Rolfs A, Stork S, Bijmens B, Breunig F, Beer M, et al. Gene Mutations Versus Clinically Relevant Phenotypes: Lyso-Gb3 Defines Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(1):8–16.
43. Lavoie P, Boutin M, Auray-Blais C. Multiplex Analysis of Novel Urinary Lyso-Gb 3 -Related Biomarkers for Fabry Disease by Tandem Mass Spectrometry. *Anal Chem*. 2013;85(3):1743–52.
44. Auray-Blais C, Ntwari A, Clarke JTR, Warnock DG, Oliveira JP, Young SP, et al. How well does urinary lyso-Gb3 function as a biomarker in Fabry disease? *Clin Chim Acta*. 2010;411(23–24):1906–14.
45. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):284–93.
46. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med*. 2016;18(12):1181–5.
47. Branton M, Schiffmann R, Sabnis S. Natural History of Fabry Renal Disease. Influence of alpha-Galactosidase A Activity and Genetic Mutations on Clinical Course. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):122–38.
48. Matsuzawa F, Aikawa S, Doi H, Okumiya T, Sakuraba H. Fabry disease: correlation between structural changes in α -galactosidase, and clinical and biochemical phenotypes. *Hum Genet*. 2005;117(4):317–28.
49. Verovnik F, Benko D, Vujkovic B, Linthorst GE. Remarkable variability in renal disease in a large Slovenian family with Fabry disease. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(8):678–81.
50. Schaefer E, Mehta A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr Suppl*. 2005;94(447):87–92.
51. Citro V, Cammisa M, Liguori L, Cimmaruta C, Lukas J, Cubellis MV, et al. The Large Phenotypic Spectrum of Fabry Disease Requires Graduated Diagnosis and Personalized Therapy: A Meta-Analysis Can Help to Differentiate Missense Mutations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):pii: E2010.
52. Wattanasirichaigoon D, Svasti J, Cairns JRK, Tangnaratchakit K, Visudtibhan A, Keeratichamroen S, et al. Clinical and molecular characterization of an extended family with Fabry disease. *J Med Assoc Thai*. 2006;89(9):1528–35.
53. Cybulla M, Schaefer E, Wendt S, Ling H, Kröber SM, Hövelborn U, et al. Chronic renal failure and proteinuria in adulthood: Fabry disease predominantly affecting the kidneys. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):e82–9.
54. Fukutomi M, Tanaka N, Uchinoumi H, Kanemoto M, Nakao F, Yamada J, et al. Japanese patients with Fabry disease predominantly showing cardiac and neurological manifestation with novel missense mutation: R220P. *J Cardiol*. 2013;62(1):63–9.
55. Pan X, Ouyang Y, Wang Z, Ren H, Shen P, Wang W, et al. Genotype: A Crucial but Not Unique Factor Affecting the Clinical Phenotypes in Fabry Disease. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161330.
56. Lukas J, Giese A-K, Markoff A, Grittner U, Kolodny E, Mascher H, et al. Functional Characterisation of Alpha-Galactosidase A Mutations as a Basis for a New Classification System in Fabry Disease. *PLoS Genet*. 2013;9(8):e1003632.
57. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009;11(11):790–6.
58. Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, Keshav S, Fabry Outcome Survey European Investigators. Gastrointestinal symptoms in 342 patients with Fabry disease: prevalence and response to enzyme replacement therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12):1447–53.



59. Gibas AL, Klatt R, Johnson J, Clarke JTR, Katz J. A survey of the pain experienced by males and females with Fabry disease. *Pain Res Manag J Can Pain Soc = J la société Can pour le Trait la douleur*. 2006;11(3):185–92.
60. Rombach SM, Baas MC, ten Berge IJM, Krediet RT, Bemelman FJ, Hollak CEM. The value of estimated GFR in comparison to measured GFR for the assessment of renal function in adult patients with Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2549–56.
61. Hughes D, Nicholls K, Shankar S, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2016;54(4):288–96.
62. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J*. 2007;28(10):1228–35.
63. Yogasundaram H, Kim D, Oudit O, Thompson RB, Weidemann F, Oudit GY. Clinical Features, Diagnosis, and Management of Patients With Anderson-Fabry Cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2017;33(7):883–7.
64. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med*. 2006;8(9):539–48.
65. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I, Amartino H, Cabrera G, et al. [Guidelines for diagnosis, monitoring and treatment of Fabry disease]. *Medicina (B Aires)*. 2013;73(5):482–94.
66. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia De Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(3):236–42.
67. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, et al. Acute Cerebrovascular Disease in the Young: The Stroke in Young Fabry Patients Study. *Stroke*. 2013;44(2):340–9.
68. Gavazzi C, Borsini W, Guerrini L, Della Nave R, Rocca MA, Tessa C, et al. Subcortical Damage and Cortical Functional Changes in Men and Women with Fabry Disease: A Multifaceted MR Study 1. *Radiology*. 2006;241(2):492–500.
69. Germain DP, Benistan K, Halimi P. Chiari type I malformation in four unrelated patients affected with Fabry disease. *Eur J Med Genet*. 2006;49(5):419–25.
70. Torvin Møller A, Winther Bach F, Feldt-Rasmussen U, Rasmussen Åse, Hasholt L, Lan H, et al. Functional and structural nerve fiber findings in heterozygote patients with Fabry disease. *Pain*. 2009;145(1):237–45.
71. Valeriani M, Mariotti P, Le Pera D, Restuccia D, De Armas L, Maiese T, et al. Functional assessment of A and C fibers in patients with Fabry's disease. *Muscle Nerve*. 2004;30(6):708–13.
72. Arning K, Naleschinski D, Maag R, Biegstraaten M, Kropp P, Lorenzen J, et al. FabryScan: a screening tool for early detection of Fabry disease. *J Neurol*. 2012;259(11):2393–400.
73. Bolsover FE, Murphy E, Cipolotti L, Werring DJ, Lachmann RH. Cognitive dysfunction and depression in Fabry disease: a systematic review. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(2):177–87.
74. Nguyen TT, Gin T, Nicholls K, Low M, Galanos JM, Crawford A. Ophthalmological manifestations of Fabry disease: a survey of patients at the Royal Melbourne Fabry Disease Treatment Centre. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33:164–8.
75. Orssaud C, Dufier J, Germain D. Ocular manifestations in Fabry disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genet*. 2003;24(3):129–39.
76. Falke K, Büttner A, Schittkowski M, Stachs O, Kraak R, Zhivov A, et al. The microstructure of cornea verticillata in Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy: a confocal laser-scanning microscopy study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(4):523–34.
77. Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Reinke J, Pitz S. Confocal laser-scanning microscopy allows differentiation between Fabry disease and amiodarone-induced keratopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(11):1689–96.
78. Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, Carpineto P, Toto L, Ciancaglini M. Corneal and Conjunctival Manifestations in Fabry Disease: In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(4):709–709.e11.



79. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A--replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001;345(1):9–16.
80. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Jun;285(21):2743–9.
81. Tondel C, Ramaswami U, Aakre KM, Wijburg F, Bouwman M, Svarstad E. Monitoring renal function in children with Fabry disease: comparisons of measured and creatinine-based estimated glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1507–13.
82. Eto Y, Ohashi T, Utsunomiya Y, Fujiwara M, Mizuno A, Inui K, et al. Enzyme replacement therapy in Japanese Fabry disease patients: The results of a phase 2 bridging study. *J Inher Metab Dis*. 2005;28(4):575–83.
83. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, Germain DP, Mignani R, Oliveira JP, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transpl*. 2010;25:769–75.
84. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, et al. T1 Mapping With Cardiovascular MRI Is Highly Sensitive for Fabry Disease Independent of Hypertrophy and Sex. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):637–45.
85. Sado DM, White SK, Piechnik SK, Banyersad SM, Treibel T, Captur G, et al. Identification and Assessment of Anderson-Fabry Disease by Cardiovascular Magnetic Resonance Noncontrast Myocardial T1 Mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(3):392–8.
86. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98(19):1436–41.
87. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, et al. Differences in Fabry Cardiomyopathy Between Female and Male Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):592–601.
88. Kounas S, Demetrescu C, Pantazis AA, Keren A, Lee PJ, Hughes D, et al. The Binary Endocardial Appearance Is a Poor Discriminator of Anderson-Fabry Disease From Familial Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2058–61.
89. Niemann M, Breunig F, Beer M, Hu K, Liu D, Emmert A, et al. Tei Index in Fabry Disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(9):1026–32.
90. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2003 Apr;107(15):1978–84.
91. Shanks M, Thompson RB, Paterson ID, Putko B, Khan A, Chan A, et al. Systolic and Diastolic Function Assessment in Fabry Disease Patients Using Speckle-Tracking Imaging and Comparison with Conventional Echocardiographic Measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(12):1407–14.
92. Fellgiebel A, Keller I, Marin D, Müller MJ, Schermuly I, Yakushev I, et al. Diagnostic utility of different MRI and MR angiography measures in Fabry disease. *Neurology*. 2009;72(1):63–8.
93. Fazekas F, Enzinger C, Schmidt R, Grittner U, Giese AK, Hennerici MG, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Findings Fail to Suspect Fabry Disease in Young Patients with an Acute Cerebrovascular Event. *Stroke*. 2015;46(6):1548–53.
94. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. *Heart*. 2015;101:287–93.
95. Patel MR, Cecchi F, Cizmarik M, Kantola I, Linhart A, Nicholls K, et al. Cardiovascular Events in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(9):1093–9.
96. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab reports* [Internet]. 2015 Jun [cited 2018 Jan 24];3:21–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214426915000099>



97. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, et al. The Mainz Severity Score Index: a new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet*. 2004;65(4):299–307.
98. Parini R, Rigoldi M, Santus F, Furlan F, De Lorenzo P, Valsecchi G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in a cohort of Italian patients with Anderson-Fabry disease: testing the effects with the Mainz Severity Score Index. *Clin Genet*. 2008;74(3):260–6.
99. Hughes DA, Deegan PB, Milligan A, Wright N, Butler LH, Jacobs A, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study to assess the efficacy and safety of three dosing schedules of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2013;109(3):269–75.
100. Hughes DA, Ramaswami U, Barba Romero M-Á, Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson–Fabry Disease. *Mol Genet Metab*. 2010;101(2–3):219–27.
101. Altarescu G, Chicco G, Whybra C, Delgado-Sanchez S, Sharon N, Beck M, et al. Correlation between interleukin-6 promoter and C-reactive protein (CRP) polymorphisms and CRP levels with the Mainz Severity Score Index for Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(1):117–23.
102. Giannini EH, Mehta AB, Hilz MJ, Beck M, Bichet DG, Brady RO, et al. A validated disease severity scoring system for Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2010;99(3):283–90.
103. EL Dib R, Gomaa H, Carvalho R, Pierri R, Camargo S, Bazan R, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;25(7):CD006663.
104. Alegria T, Vairo F, Souza M, Krug B, Schwartz I. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: a systematic review and meta-analysis (Provisional abstract). *Genetics and Molecular Biology*. 2012;35:947–54.
105. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MGW, Hollak CEM. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):341–52.
106. Wyatt K, Henley W, Anderson L, Anderson R, Nikolaou V, Stein K, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2012;16(39):1–543.
107. EL Dib R, Gomaa H, Ortiz A, Politei J, Kapoor A, Barreto F. Enzyme replacement therapy for Anderson- Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS One*. 2017;12(3):1–22.
108. Weidemann F, Niemann M, St S, Ork €, Breunig F, Beer M, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013;274:331–41.
109. Sirrs SM, Bichet DG, Casey R, Clarke JTR, Lemoine K, Doucette S, et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014;111(4):499–506.
110. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007 May;18(5):1547–57.
111. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry’s disease: an analysis of registry data. *Lancet*. 2009;374(9706):1986–96.
112. Hughes DA, Barba Romero M-?ngel, Hollak CEM, Giugliani R, Deegan PB. Response of women with Fabry disease to enzyme replacement therapy: Comparison with men, using data from FOS?the Fabry Outcome Survey. *Mol Genet Metab*. 2011;103(3):207–14.
113. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase β: data from the Fabry Registry. *J Med Genet*. 2016;53(7):495–502.



114. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A. Nature and Prevalence of Pain in Fabry Disease and Its Response to Enzyme Replacement Therapy??A Retrospective Analysis From the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007;23(6):535–42.
115. Watt T, Burlina AP, Cazzorla C, Schönfeld D, Banikazemi M, Hopkin RJ, et al. Agalsidase beta treatment is associated with improved quality of life in patients with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2010;12(11):703–12.
116. Arends M, Hollak C, Biegstraaten M. Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Jun 16;10(1):77.
117. Dehout F, Roland D, Treille De Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *J InheritMetabDis*. 2004;27:499–505.
118. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(12):838–44.
119. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genet Med*. 2009;11(6):441–9.
120. Furujo M, Kubo T, Kobayashi M, Ohashi T. Enzyme replacement therapy in two Japanese siblings with Fabry disease, and its effectiveness on angiokeratoma and neuropathic pain. *Mol Genet Metab*. 2013;110(3):405–10.
121. Hilz MJ, Kolodny EH, Brys M, Stemper B, Haendl T, Marthol H. Reduced cerebral blood flow velocity and impaired cerebral autoregulation in patients with Fabry disease. *J Neurol*. 2004;251(5):564–70.
122. Hilz MJ, Marthol H, Schwab S, Kolodny EH, Brys M, Stemper B. Enzyme replacement therapy improves cardiovascular responses to orthostatic challenge in Fabry patients. *J Hypertens*. 2010;28(7):1438–48.
123. Domínguez RO, Amartino H, Chamoles NA, Grupo de Estudio de la Enfermedad de Fabry. [Neuropathic pain in Fabry's disease: heterogeneous remission in three years of enzyme replacement therapy]. *Rev Neurol*. 2006;43(4):201–6.
124. Moore DF, Scott LT, Gladwin MT, Altarescu G, Kaneski C, Suzuki K, et al. Regional cerebral hyperperfusion and nitric oxide pathway dysregulation in Fabry disease: reversal by enzyme replacement therapy. *Circulation*. 2001;104(13):1506–12.
125. Moore DF, Altarescu G, Ling GSF, Jeffries N, Frei KP, Weibel T, et al. Elevated cerebral blood flow velocities in Fabry disease with reversal after enzyme replacement. *Stroke*. 2002;33(2):525–31.
126. Moore RM, Lundgren DW, Silver RJ, Moore JJ. Lactosylceramide-induced apoptosis in primary amnion cells and amnion-derived WISH cells. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9(5):282–9.
127. Fellgiebel A, Gartenschl, Áger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick R, et al. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovascular diseases*. 2014, 38:448–56.
128. Hajioff D, Goodwin S, Quiney R, Zuckerman J, MacDermot K, Mehta A. Hearing improvement in patients with Fabry disease treated with agalsidase alfa. *Acta Paediatr*. 2003;92(443):28–30.
129. Hegemann S, Hajioff D, Conti G, Beck M, Sunder-Plassmann G, Widmer U, et al. Hearing loss in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(9):654–62.
130. Palla A, Widmer U, Straumann D. Head-impulse testing in Fabry disease--vestibular function in male and female patients. *Acta Paediatr Suppl*. 2003;92(443):38–42.
131. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):77–86.
132. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008;94(2):153–8.



133. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(4):572–9.
134. Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff CM, Beck M, et al. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(7):617–27.
135. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, et al. Long-Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy: Evidence for a Better Outcome With Early Treatment. *Circulation.* 2009;119(4):524–9.
136. Kalliokoski RJ, Kantola I, Kalliokoski KK, Engblom E, Sundell J, Hannukainen JC, et al. The effect of 12-month enzyme replacement therapy on myocardial perfusion in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(1):112–8.
137. Kovacevic-Preradovic T, Zuber M, Jost CHA, Widmer U, Seifert B, Schulthess G, et al. Anderson-Fabry disease: long-term echocardiographic follow-up under enzyme replacement therapy. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(6):729–35.
138. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. *Heart.* 2009;95(13):1103–7.
139. Lobo T, Morgan J, Bjorksten A, Nicholls K, Grigg L, Centra E, et al. Cardiovascular testing in Fabry disease: Exercise capacity reduction, chronotropic incompetence and improved anaerobic threshold after enzyme replacement. *Intern Med J.* 2008;38(6):407–14.
140. Collin C, Briet M, Tran T-C, Beaussier H, Benistan K, Bensalah M, et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(1):43–54.
141. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;10(125):1–7.
142. Krämer J, Niemann M, Störk S, Frantz S, Beer M, Ertl G, et al. Relation of Burden of Myocardial Fibrosis to Malignant Ventricular Arrhythmias and Outcomes in Fabry Disease. *Am J Cardiol.* 2014;114(6):895–900.
143. Rivera Gallego A, López Rodríguez M, Barbado Hernández FJ, Barba Romero MÁ, de Lorenzo y Mateos AG, Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry en España: primer análisis de la respuesta al tratamiento de sustitución enzimática. *Med Clin (Barc).* 2006;127(13):481–4.
144. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Alexander Cole J, et al. Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase- β : data from the Fabry Registry. *Genet Med.* 2013;15(12):958–65.
145. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technol Assess (Rockv).* 2006;10(20):iii–iv, ix-113.
146. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, et al. Treatment of Fabry Disease: Outcome of a Comparative Trial with Agalsidase Alfa or Beta at a Dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One.* 2007;2(7):e598.
147. Keating GM. Agalsidase alfa: a review of its use in the management of Fabry disease. *BioDrugs.* 2012 Oct;26(5):335–54.
148. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, et al. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet.* 2018;55(5):351-8 .
149. Lenders M, Canaan-Kuhl S, Kramer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, et al. Patients with Fabry Disease after Enzyme Replacement Therapy Dose Reduction and Switch-2-Year Follow-Up. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):952–62.
150. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, et al. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; doi.org/10.1093/ndt/gfx319.



151. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical course of patients with Fabry disease who were switched from agalsidase- β to agalsidase- α . *Genet Med*. 2014;16(10):766–72.
152. Vedder AC, Breunig F, Donker-Koopman WE, Mills K, Young E, Winchester B, et al. Treatment of Fabry disease with different dosing regimens of agalsidase: effects on antibody formation and GL-3. *Mol Genet Metab*. 2008;94(3):319–25.
153. Schiffmann R, Ries M, Blankenship D, Nicholls K, Mehta A, Clarke JTR, et al. Changes in plasma and urine ..2013 Changes in plasma and urine globotriaosylceramide levels do not predict Fabry disease progression over 1 year of agalsidase alfa. *Genet Med*. 2013;15(12):983–9.
154. Lubanda J-C, Anijał E, Bzdúch V, Thurberg BL, Bénichou B, Tyłki-Szymanska A. Evaluation of a low dose, after a standard therapeutic dose, of agalsidase beta during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease. *Genet Med*. 2009;11(4):256–64.
155. Clarke JTR, West ML, Bultas J, Schiffmann R. The pharmacology of multiple regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Genet Med*. 2007;9(8):504–9.
156. Golán L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Kłopotowski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:3435–44.
157. Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(6):1129–36.
158. Eng CM, Banikazemi M, Gordon RE, Goldman M, Phelps R, Kim L, et al. A phase 1/2 clinical trial of enzyme replacement in fabry disease: pharmacokinetic, substrate clearance, and safety studies. *Am J Hum Genet*. 2001 Mar;68(3):711–22.
159. Wendt S, Whybra C, Kampmann C, Teichmann E, Beck M. Successful pregnancy outcome in a patient with Fabry disease receiving enzyme replacement therapy with agalsidase alfa. *J Inherit Metab Dis*. 2005;28(5):787–8.
160. Medrano-Montes de Oca JC, Avilés-Aguilar F, Loyola-Rodríguez G. Pregnancy in a Fabry patient on enzyme replacement therapy, a case report. *Mol Genet Metab*. 2017;120:S94–5.
161. Germain DP, Bruneval P, Tran T-C, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet*. 2010;53(2):111–2.
162. Politei JM. Treatment with agalsidase beta during pregnancy in Fabry disease. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(2):428–9.
163. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst GE, Oliveira JP, Serra AL, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27:1042–9.
164. Arends M, Wijburg F, Wanner C, Vaz F, Kuilenburg A, Hughes D, et al. Favourable effect of early versus late start of enzyme replacement therapy on plasma globotriaosylsphingosine levels in men with classical Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2017;121(2):157–61.
165. Hollak CEM, Aerts JMFG, Ayme S, Manuel J. Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:16.
166. Arends M, Biegstraaten M, Hughes DA, Mehta A, Elliott PM, Oder D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182379.
167. Bodensteiner D, Scott CR, Sims KB, Shepherd GM, Cintron RD, Germain DP. Successful reinstitution of agalsidase beta therapy in Fabry disease patients with previous IgE-antibody or skin-test reactivity to the recombinant enzyme. *Genet Med*. 2008;10(5):353–8.



168. Bénichou B, Goyal S, Sung C, Norfleet AM, O'Brien F. A retrospective analysis of the potential impact of IgG antibodies to agalsidase β on efficacy during enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2009;96(1):4–12.
169. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand S-M, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):256–64.
170. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):585–606.
171. Aydin O, Kasapkara CS, Celik GE. Successful desensitization with agalsidase alfa in 2 brothers with Fabry disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(5):367–8.
172. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1):36.
173. García-Trabanino R, Badilla-Porras R, Carazo K, Courville K, de Luna E, Lemus P, et al. Consenso del Grupo Centroamericano y del Caribe para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. *Nefrol Latinoam.* 2017;14(41):27–38.
174. Germain DP, Fan J-Q. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S111-7.
175. Germain DP, Giugliani R, Hughes DA, Mehta A, Nicholls K, Barisoni L, et al. Safety and pharmacodynamic effects of a pharmacological chaperone on α -galactosidase A activity and globotriaosylceramide clearance in Fabry disease: report from two phase 2 clinical studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):91.
176. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *N Engl J Med.* 2016;375(6):545–55.
177. Giugliani R, Waldek S, Germain DP, Nicholls K, Bichet DG, Simosky JK, et al. A Phase 2 study of migalastat hydrochloride in females with Fabry disease: Selection of population, safety and pharmacodynamic effects. *Mol Genet Metab.* 2013;109(1):86–92.
178. Mohrenschlager M, Braun-Falco M, Ring J, Abeck D. Fabry disease: recognition and management of cutaneous manifestations. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(3):189–96.
179. Shah JS, Hughes D a, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. *Am J Cardiol.* 2005;96(6):842–6.
180. Sene T, Lidove O, Sebbah J, Darondel J-M, Picard H, Aaron L, et al. Cardiac device implantation in Fabry disease: A retrospective monocentric study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40):e4996.
181. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, et al. Long-Term Dose-Dependent Agalsidase Effects on Kidney Histology in Fabry Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(9):1470–9.
182. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric Therapy and Fabry Nephropathy: Sustained Reduction of Proteinuria in Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2609–17.
183. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1628–35.
184. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: Natural history data from the fabry registry. *Stroke.* 2009;40(3):788–94.
185. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, W Dijkgraaf MG, M Hollak CE. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(47):1–9.
186. Filling-Katz MR, Merrick HF, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependent exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology.* 1989;39(4):598–600.



187. Ries M, Mengel E, Kutschke G, Kim KS, Birklein F, Krummenauer F, et al. Use of gabapentin to reduce chronic neuropathic pain in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(4):413–4.
188. Lockman LA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick RJ. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology.* 1973 Aug;23(8):871–5.
189. Sommer C, Uceyler N, Duning T, Arning K, Baron R, Brand E, et al. [Pain therapy for Fabry's disease]. *Internist (Berl).* 2013;54(1):121-2.
190. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations HHS Public Access. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162–73.
191. Politei JM. Can we use statins to prevent stroke in Fabry disease? *J Inherit Metab Dis.* 2009 Aug;32(4):481–7.
192. O'connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med.* 2009;122:22–32.
193. Gordon KE, Ludman MD, Finley GA. Successful treatment of painful crises of Fabry disease with low dose morphine. *Pediatr Neurol.* 1995 Apr;12(3):250–1.
194. Politei J, Thurberg BL, Wallace E, Warnock D, Serebrinsky G, Durand C, et al. Gastrointestinal involvement in Fabry disease. So important, yet often neglected. *Clin Genet.* 2016;89(1):5–9.
195. Balwani M, Fuerstman L, Desnick RJ, Buckley B, McGovern MM. Use of complementary and alternative medicine by patients with lysosomal storage diseases. *Genet Med.* 2009;11(10):722–7.
196. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovic B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase-beta therapy. *J Med Genet.* 2015;52(12):860–6.
197. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM, Schaik IN Van, Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease -a systematic review. *BMC Neurol.* 2016;16(25):1–10.
198. Shen J-S, Meng X-L, Moore DF, Quirk JM, Shayman JA, Schiffmann R, et al. Globotriaosylceramide induces oxidative stress and up-regulates cell adhesion molecule expression in Fabry disease endothelial cells. *Mol Genet Metab.* 2008;95(3):163–8.
199. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke.* 2015;46(1):302–13.
200. Kosch M, Koch H-G, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2004;66(3):1279–82.
201. Lloyd AJ, Gallop K, Ali S, Hughes D, MacCulloch A. Social preference weights for treatments in Fabry disease in the UK: a discrete choice experiment. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(1):23–9.
202. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, Flaherty JT, Brady RO. Long-term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal function in a home infusion setting. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):345–54.
203. Milligan A, Hughes D, Goodwin S, Richfield L, Mehta A. Intravenous enzyme replacement therapy: better in home or hospital? *Br J Nurs.* 2006;15(6):330–3.
204. Kisinovsky I, Caceres G, Coronel C, Reisin R. Home infusion program for Fabry disease: experience with agalsidase alfa in Argentina. *Medicina (B Aires).* 2013;73(1):31–4.
205. Beck M, Gaedeke J, Martus P, Karabul N, Rolfs A. [Home-based infusion therapy--a feasible approach for chronically ill patients? A new path to provide superior patient care exemplified for Fabry's disease]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(46):2345–50.
206. Crosbie TW, Packman W, Packman S. Psychological aspects of patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(6):745–53.



207. Street NJ, Yi MS, Bailey LA, Hopkin RJ. Comparison of health-related quality of life between heterozygous women with Fabry disease, a healthy control population, and patients with other chronic disease. *Genet Med.* 2006;8(6):346–53.
208. Gold KF, Pastores GM, Botteman MF, Yeh JM, Sweeney S, Aliski W, et al. Quality of life of patients with Fabry disease. *Qual Life Res.* 2002;11(4):317–27.
209. Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, Lien YH, Tsimaratos M, Vellodi A, et al. Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase Beta: An International, Open-label Study in Pediatric Patients with Fabry Disease. *J Pediatr.* 2008;152(4):563–570.e1.
210. Keilmann A, Hajioff D, Ramaswami U. Ear symptoms in children with Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *J Inherit Metab Dis.* 2009;32(6):739–44.
211. Bouwman MG, Maurice-Stam H, Linthorst GE, Hollak CEM, Wijburg FA, Grootenhuis MA. Impact of growing up with Fabry disease on achievement of psychosocial milestones and quality of life. *Mol Genet Metab.* 2011;104(3): 308–13.



ABREVIATURAS

AAC: AMINOÁCIDOS

ABVD: ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA

AGALACTO: ALFA GALACTOSIDASA

AGAL-A: AGALSIDASA ALFA

AGAL-B: AGALSIDASA BETA

AHA/ACC: AMERICAN HEART ASSOCIATION/AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

AIT: ACCIDENTE ISQUÉMICO TRANSITORIO

ARA: ANTAGONISTA RECEPTOR DE LA ANGIOTENSINA

AVC: ACCIDENTE VASCULO CEREBRAL

BAV: BLOQUEO AURÍCULO VENTRICULAR

BPI: BRIEF PAIN INVENTORY

CG: COCKCROFT-GAULD (FÓRMULA)

CV: CARDIOVASCULARES

CKD-EPI: CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION (FÓRMULA)

DAI: DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE

DCR: DIFERENCIA CLÍNICAMENTE RELEVANTE

ECC /ECA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO /ALEATORIZADO

ECG: ELECTRO CARDIOGRAMA

EF: ENFERMEDAD DE FABRY

EMA: EUROPEAN MEDICINES AGENCY

EQ-5D: EURO QUALITY- 5 DIMENSIONES

ERC: ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

FA: FIBRILACIÓN AURICULAR

FG: FILTRADO GLOMERULAR (estimado)

FOS: FABRY OUTCOMES STUDY (REGISTRO)

FR: FRACASO RENAL

GLA: ALFA GALACTOSIDASA A

Gb3: GLOBOTRIASIL CERAMIDA

GSC: GOTA DE SANGRE SECA

H: HOMBRES

M: MUJERES

HR; RAZÓN DE RIESGO



HTA: HIPERTENSIÓN ARTERIAL
HVI: HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA
IAM: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
IC: INTERVALO DE CONFIANZA
IECA: INHIBIDOR DE LA ENZIMA DE CONVERSIÓN DE LA ANGIOTENSINA
IMVI: ÍNDICE DE MASA DE VENTRÍCULO IZQUIERDO
LiSO-Gb3: GLOBOTRIAOSIL ESFINGOSINA
MDRD: MODIFICATION OF DIET IN RENAL DISEASE (FÓRMULA)
MS/LC: ESPECTROMETRÍA DE MASAS CON CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA
MSSI: MAINZ SEVERITY SCORE INDEX
NIH: NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
NNT: NÚMERO NECESARIO A TRATAR
NS: NO SIGNIFICATIVO
NYHA: NEW YORK HEART ASSOCIATION
ORL: OTORRINOLARINGOLOGÍA
pa: PERSONAS-AÑO
PET: TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES
RM / RNM: RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA
RF: REGISTRO FABRY
RR: RIESGO RELATIVO
RS: REVISIÓN SISTEMÁTICA
S: SEMANA
SF-36: SHORT FORM 36 ITEMS
SNC: SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
SRAA: SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA
TRE: TERAPIA DE REPOSICIÓN ENZIMÁTICA
TRS: TERAPIA DE REDUCCIÓN DE SUSTRATO
TV: TAQUICARDIA VENTRICULAR
TVNS: TAQUICARDIA VENTRICULAR NO SOSTENIDA
VAS: ESCALA VISUAL ANALÓGICA
VI: VENTRÍCULO IZQUIERDO
VO: VÍA ORAL
VUS: VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO
VS: VERSUS