

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento
en Enfermedad de Fabry

Evidencias y Recomendaciones

Número de Registro: IMSS-165-09

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

Av. Paseo de la Reforma No. 450 piso 13, Colonia Juárez,
Delegación Cuauhtémoc, 06600 México, DF.

[Página Web: www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)

Publicado por CENETEC

© Copyright CENETEC

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta Guía de Práctica Clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta Guía, que incluye evidencias y recomendaciones y declaran que no tienen conflicto de intereses.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las variaciones de las recomendaciones aquí establecidas al ser aplicadas en la práctica, deberán basarse en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y las preferencias de cada paciente en particular; los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada institución o área de práctica

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud

Deberá ser citado como: Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento en Enfermedad de Fabry, México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.

Esta Guía puede ser descargada de Internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>

ISBN en trámite

E75 Trastornos del Metabolismo de los Esfingolípidos y otros Trastornos por Almacenamiento de Lípidos

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento en Enfermedad de Fabry

Autores:

Antonio Barrera Cruz	Medico Internista / Reumatólogo	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinador de Programas Médicos División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Leticia Belmont Martínez	Médico Pediatra		Médico de Base UMAE Hospital de Pediatría Siglo XXI
Elba Elisa Delgado González	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico de Base UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI
Alejandra Florenzano García	Medico Internista		Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Yolanda Luna Sánchez	Médico Pediatra		Médico de Base UMAE Hospital General La Raza
Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética Médica		Jefe de Servicio Genética Hospital General La Raza
Validación Interna:			
Carmen Araceli Arellano Valdez	Médico Pediatra	Instituto Mexicano del Seguro Social	UMAE Hospital de Pediatría CMN de Occidente, Guadalajara Jalisco
Sergio Ramón Figueroa Saucedo	Medico Internista		Jefe de División de Medicina UMAE Hospital de Especialidades Ciudad Obregón, Sonora
Validación Externa:			
Verónica Fabiola Morán Barroso	Genética Médica	Hospital Infantil de México Federico Gómez	Jefe del Departamento de Genética Hospital Infantil de México Federico Gómez

Índice

1. Clasificación	5
2. Preguntas a Responder por esta Guía	6
3. Aspectos Generales	7
3.1 Antecedentes	7
3.2 Justificación	7
3.3 Propósito	8
3.4 Objetivos de esta Guía	8
3.3 Definición	9
4. Evidencias y Recomendaciones	10
4.1 Diagnóstico	11
4.1.1 Importancia de una Evaluación Clínica Integral y Oportuna	11
4.1.1.1 Aspectos Clínicos y de Laboratorio	11
4.2 Aspectos Genéticos en la Evaluación de un Paciente con Enfermedad de Fabry	25
4.2.1 Fenotipo, Genotipo, Consejo Genético	25
4.3 Tratamiento	29
4.3.1 Tratamiento Farmacológico	29
4.3.2 Tratamiento Farmacológico Complementario	38
4.4 Criterios de Referencia y Contrarreferencia	41
4.4.1 Criterios Técnico Médicos de Referencia	41
4.4.1.1 Referencia al Segundo Nivel de Atención	41
4.4.1.2 Referencia al Tercer Nivel de Atención	41
4.4.2 Criterios Técnico Médicos de Contrarreferencia	41
4.4.2.1 Contrarreferencia al Segundo Nivel de Atención	41
4.4.2.2 Contrarreferencia al Primer Nivel de Atención	41
4.5 Vigilancia y Seguimiento	42
4.6 Tiempo estimado de recuperación y días de incapacidad cuando proceda	44
Algoritmos	45
5. Definiciones Operativas	48
6. Anexos	51
6.1. Protocolo de Búsqueda	51
6.2. Sistemas de Clasificación de la Evidencia y Fuerza de la Recomendación	52
6.3. Clasificación o escalas de la enfermedad	53
6.4. Medicamentos	59
7. Bibliografía	61
8. Agradecimientos	66
9. Comité académico	67
10. Directorio	68
11. Comité Nacional Guías de Práctica Clínica	69

1. CLASIFICACIÓN

REGISTRO: IMSS-165-09	
PROFESIONALES DE LA SALUD	Médico Pediatra, Médico Internista, Genética Médica.
CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD	CIE 10 E75 Trastornos del metabolismo de los esfingolípidos y otros trastornos por almacenamiento de lípidos.
CATEGORÍA DE GPC	Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención Diagnóstico Tratamiento Seguimiento
USUARIOS	Médico Pediatra, Médico Internista, Médico Genetista, Cardiólogo, Neumólogo, Nefrólogo, Endocrinólogo, Oftalmólogo y Patólogo.
TIPO DE ORGANIZACIÓN DESARROLLADORA	Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Pediatría CMN Siglo XXI, UMAE HE CMN La Raza, Hospital General La Raza, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad.
POBLACIÓN BLANCO	Mujeres y hombres en edad pediátrica y adultos.
INTERVENCIONES Y ACTIVIDADES CONSIDERADAS	Diagnóstico y Clasificación Fármacos: agalsidasa alfa, agalsidasa beta, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, paracetamol, morfina, pravastatina, atorvastatina, ácido acetil salicílico, acenocumarina.
IMPACTO ESPERADO EN SALUD	Diagnóstico y tratamiento temprano Seguimiento y referencia oportuna Limitación de la progresión de la enfermedad debido a falla orgánica Estudio familiar y Consejo Genético Mejora en la calidad de vida Incremento en la supervivencia
METODOLOGÍA	Definir el enfoque de la GPC Elaboración de preguntas clínicas Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda Revisión sistemática de la literatura Búsquedas de bases de datos electrónicas Búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores Búsqueda manual de la literatura Número de Fuentes documentales revisadas: 101 Guías seleccionadas: 6 del período 2000 - 2009 Revisiones sistemáticas y metaanálisis: 1 Ensayos controlados aleatorizados: 10 Cohorte, casos y controles y transversales: 34 Revisiones narrativas, reporte de casos y editoriales: 41 Consensos y recomendaciones: 9 Validación del protocolo de búsqueda por la División de Excelencia Clínica de la Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad del Instituto Mexicano del Seguro Social Construcción de la guía para su validación Responder a preguntas clínicas por adopción de guías Análisis de evidencias y recomendaciones de las guías adoptadas en el contexto nacional Responder a preguntas clínicas por revisión sistemática de la literatura y gradación de evidencia y recomendaciones Emisión de evidencias y recomendaciones *
MÉTODO DE VALIDACIÓN	Validación del protocolo de búsqueda Método de Validación de la GPC: Validación por pares clínicos Validación Interna: Instituto Mexicano del Seguro Social/ Prueba de Campo: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación Externa: Academia Mexicana de Medicina
CONFLICTO DE INTERES	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés en relación a la información, objetivos y propósitos de la presente Guía de Práctica Clínica
REGISTRO Y ACTUALIZACIÓN	REGISTRO _ IMSS-165-09 Fecha de actualización: de 3 a 5 años a partir de la fecha de publicación

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía, puede contactar al CENETEC a través del portal: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

En el paciente en edad pediátrica y en el adulto,

1. ¿Cómo se establece el diagnóstico clínico y de laboratorio del paciente con sospecha de Enfermedad de Fabry?
2. ¿Cuáles son los datos clínicos que el médico de primer contacto debe investigar de forma temprana en el paciente con Enfermedad de Fabry?
3. ¿Existen factores pronóstico determinantes del desenlace renal, cardiovascular y cerebrovascular en el paciente con Enfermedad de Fabry?
4. ¿Cuál es el papel del médico genetista en la evaluación del paciente con sospecha y diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry?
5. ¿Cuál es el riesgo de aterosclerosis en el paciente con Enfermedad de Fabry?
6. ¿Cuáles son los tratamientos farmacológicos que ha demostrado mayor eficacia y seguridad para limitar el dolor y la progresión de la enfermedad en el paciente con Enfermedad de Fabry?
7. ¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de sustitución enzimática en el paciente con Enfermedad de Fabry?
8. ¿Cuál es y cómo se debe realizar el seguimiento del paciente con Enfermedad de Fabry?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La Enfermedad de Fabry es una de las enfermedades de depósito lisosomal, producida por la deficiencia de la enzima alfa galactosidasa ácida, responsable del catabolismo de globotriaosilceramida (Laney DA, 2008). La deficiencia de esta enzima provoca un acúmulo anormal de glucoesfingolípidos dentro de los lisosomas de las células del endotelio vascular, engrosando las células endoteliales vasculares, comprometiendo la estructura de la vasculatura arterial que incrementa el riesgo de trombosis multiorgánico, que afecta principalmente: riñón, corazón, sistema nervioso central y piel (Hughes DA, 2005).

La Enfermedad de Fabry se hereda con un patrón de herencia ligado al X recesivo, el locus del gen está en Xq22.1 (Hauser A, 2004). Existen más de cuarenta enfermedades por depósito lisosomal y la enfermedad de Fabry ocupa el segundo lugar en frecuencia. En nuestro país no se conoce la incidencia y prevalencia, pero la literatura internacional reporta que se presenta en 1 de cada 40,000 en hombres (Desnick RJ, 1995) y 1 de cada 117,000 en mujeres (portadoras) (Meikle PJ, 1999). Los estudios recientes de tamiz neonatal reportan una incidencia para las formas clásica y tardía de la enfermedad de 1:3100 varones recién nacidos (Spada M, 2006).

3.2 JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con Enfermedad de Fabry pueden presentar desde etapas tempranas de la juventud infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia renal que pueden provocar muerte prematura (Shah JS, 2005; Cho ME, 2004). Actualmente se dispone con alternativas terapéuticas para el control de ésta enfermedad. Entre lo más destacado y que ha demostrado un incremento en la expectativa de vida y disminución considerable de los síntomas, es la terapia de reemplazo enzimático (TRE) de la cual se disponen dos opciones: Agalsidasa Alfa (Replagal®) (Becky M, 2009) y Agalsidasa Beta (Fabrazyme®) (Banikazem M, 2007) incluidas en el Cuadro Básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno de la Enfermedad de Fabry permite ofrecer una mejor calidad y expectativa de vida de los pacientes. Aunque las complicaciones en órganos mayores pueden ser mortales, este grupo de pacientes no tiene retraso mental ni discapacidad intelectual, de tal forma que se pueden integrar a una vida productiva como cualquier individuo. Se calcula que en Europa existen hasta el momento más de 80,000 pacientes con enfermedad de Fabry. En Italia hasta 2004, se habían identificado 150 sujetos con diagnóstico confirmado (Spinelli L, 2004). Sin embargo, en la población mexicana el reto diagnóstico es grande, ya que aunque desconocemos datos precisos, hasta el momento se tienen identificados aproximadamente 100 pacientes. La pobre difusión de información sobre estos padecimientos y la falta de inclusión en diferentes programas académicos, contribuyen a generar un desconocimiento de ésta enfermedad; si bien pertenece al grupo de enfermedades raras, debe formar parte de la formación académica de todo médico en la época actual. En muchas ocasiones no se puede modificar la historia natural de la enfermedad, pero cuando existe la alternativa terapéutica y el tratamiento específico, con terapia de reemplazo enzimático (TRE), existe un mayor compromiso de identificar a los pacientes afectados con la intención de ofrecer un tratamiento y manejo integral.

Los pacientes con Enfermedad de Fabry al igual que otros pacientes con enfermedades lisosomales se enfrentan a una odisea diagnóstica que implica la visita a más de 8 especialistas y el acceso a un diagnóstico preciso puede tardar meses o años. Por lo anterior, es prioritario estudiar y comprender esta enfermedad hereditaria, realizar un diagnóstico oportuno y emplear intervenciones farmacológicas eficaces, particularmente el empleo de la TRE, la cual representa una intervención con una relación costo-beneficio documentada (Connock M, 2006) que puede modificar la historia natural de la enfermedad en estos pacientes.

3.3 PROPÓSITO

En el presente documento, el usuario identificará evidencias y recomendaciones construidas con la mejor evidencia científica disponible sobre las intervenciones diagnósticas y terapéuticas que han demostrado mayor eficacia, seguridad y efectividad en la atención integral del paciente con Enfermedad de Fabry, con la finalidad de limitar la progresión de la enfermedad, incrementar la calidad de vida y mejorar la sobrevivencia del paciente.

3.4 OBJETIVOS DE ESTA GUÍA

La Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento en Enfermedad de Fabry forma parte de las Guías que integrarán el **Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica**, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción **Específico de Guías de Práctica Clínica**, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el **Programa Sectorial de Salud 2007-2012**.

La finalidad de este Catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la evidencia científica disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer, segundo y tercer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales para:

1. Establecer un diagnóstico oportuno del paciente con Enfermedad de Fabry.
2. Identificar los factores pronóstico que se asocian con afección a órgano mayor, reducción de calidad de vida y de la supervivencia.
3. Proporcionar recomendaciones razonadas sobre la utilización eficiente de los estudios de laboratorio para el diagnóstico y seguimiento adecuado del paciente con Enfermedad de Fabry.
4. Proporcionar recomendaciones sustentadas para la selección de las intervenciones terapéuticas que han demostrado mayor eficacia, seguridad y efectividad en la atención del paciente con Enfermedad de Fabry.
5. Establecer los criterios de referencia y contrarreferencia del paciente con Enfermedad de Fabry entre el primer, segundo y tercer nivel de atención.

Lo que favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de la comunidad, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 DEFINICIÓN

La Enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria del metabolismo de los glucoesfingolípidos, producida por actividad deficiente o ausente de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa ácida (α -Gal-A), que es resultado de mutaciones en el gen que codifica para dicha enzima, situado en el cromosoma X (Xq22.1), generando acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en células del endotelio vascular, con daño progresivo, principalmente en riñón, corazón, sistema nervioso central, ojo y piel, lo que trae como consecuencia disminución en la expectativa y calidad de vida del paciente.

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de éstos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

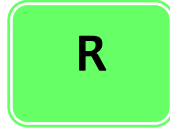
Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	la [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 6.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



BUENA PRÁCTICA

4.1 DIAGNÓSTICO

4.1.1 IMPORTANCIA DE UNA EVALUACIÓN CLÍNICA INTEGRAL Y OPORTUNA

4.1.1.1 ASPECTOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>La enfermedad de Fabry constituye una enfermedad hereditaria del metabolismo de los glucoesfingolípidos, producida por la actividad deficiente o ausencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa (α-Gal-A), que es la responsable del catabolismo de globotriaosilceramida. Esta enfermedad no se asocia a retraso mental.</p>	<p>IV Brady RO, 1975 Clarke L, 2007</p>
	<p>El diagnóstico de la enfermedad se confirma al demostrar la deficiencia o ausencia de actividad de la α-galactosidasa en plasma o suero, leucocitos, lágrimas, biopsia de tejidos o cultivo de fibroblastos cutáneos.</p>	<p>IV Brady RO, 1975 Clarke J, 2007 Breuning F, 2003</p>
	<p>La deficiencia de α-Gal- A produce una acumulación de glucoesfingolípidos (en forma predominante globotriaosilceramida [GL-3]) en los tejidos viscerales y en el endotelio vascular, produciendo manifestaciones clínicas en diversos órganos. Entre la tercera y cuarta década de la vida, se pueden observar manifestaciones renales, cardiovasculares y del sistema nervioso central.</p>	<p>IV Brady R, 2003</p>

E

El depósito progresivo de GL-3 engrosa las células endoteliales vasculares comprometiendo la estructura de la vasculatura arterial, ocasionando una disminución intraluminal y proliferación celular que favorece eventos trombóticos en órganos blanco.

IV
Brady R, 2003
Hauser A, 2004

E

La evaluación de un paciente con Enfermedad de Fabry requiere de la participación coordinada de un equipo transdisciplinario conformado por médico pediatra, médico internista, nefrólogo, genetista, neurólogo, cardiólogo, oftalmólogo, dermatólogo, psicólogo y audiólogo, quienes deben participar de forma activa en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente.

IV
Peters F, 1997
Breuning F, 2003
Mehta A, 2002
Masood S, 2009

E

Los pacientes generalmente se dividen en dos grupos principales, con base en la ausencia o presencia de actividad residual de la enzima α -Gal-A. También se ha descrito una variante clásica, una variante cardiaca, una variante renal y formas atípicas.

IV
Herrero Calvo J, 2008

E

En la variante clásica, existe involucro multisistémico de comienzo en la infancia y afectación orgánica severa en la tercera o cuarta década de la vida. La cardiopatía, la enfermedad vascular cerebral y principalmente, la afección renal condicionan el pronóstico.

IV
Herrero Calvo J, 2008

E

Existen formas incompletas con deficiencia enzimática parcial de comienzo tardío, con afectación cardiaca y renal con ausencia de otras manifestaciones clínicas clásicas.

IV
Herrero Calvo J, 2008

E

La variante clásica de la enfermedad de Fabry se presenta en los hemicigotos (varones) y algunos heterocigotos (mujeres). Presenta afectación multisistémica y tiene como consecuencia reducción de la esperanza de vida.

IV
Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy
Desnick RJ, 2003

E

La edad de presentación de los diferentes signos y síntomas suele ser mas temprana en el sexo masculino (hemicigotos) que en el femenino (heterocigotos).

IIb
MacDermot KD, 2001

E

Existe evidencia de que la edad de sobrevida en pacientes masculinos con enfermedad de Fabry es de 50 años, observándose que la sobrevida comienza a declinar a partir de los 35 años.

IIb
MacDermot KD, 2001

E

A diferencia del sexo masculino, en una cohorte de 60 mujeres heterocigotas para enfermedad de Fabry, la mediana de sobrevida de las pacientes fue de 70 años.

IIb
MacDermot KD, 2001

E

Las manifestaciones clínicas que se presentan durante la infancia en la variante clásica de la enfermedad son: dolor neuropático en manos y pies, dolor abdominal asociados a diarrea, náuseas, mala-absorción intestinal, sensación de plenitud, hipohidrosis o anhidrosis que se asocia a intolerancia al frío, al calor y al ejercicio; hipoacusia neurosensorial y córnea verticilada.

IIb
Eng CM, 2007

E

La hipohidrosis o anhidrosis usualmente se presenta en la niñez o adolescencia y ha sido atribuida a un daño en los nervios periféricos o al depósito intracitoplasmático de lípidos en los vasos capilares que rodean a las glándulas sudoríparas.

IV
Zarate Y, 2008

E

Otros datos clínicos tempranos de inicio en la niñez son fiebre de origen oscuro, alteraciones osteo-articulares y proteinuria.

IV
Guía clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

E

En la adolescencia, además de continuar con los datos clínicos tempranos, se suele observar lesiones cutáneas características (angioqueratomas) localizadas habitualmente en región periumbilical, genital y en la parte proximal de las extremidades inferiores.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
MacDermot KD, 2001

E

Es importante destacar que de acuerdo al grupo de edad, la expresión fenotípica de la enfermedad de Fabry es heterogénea e inespecífica, manifestándose algunos signos y síntomas en etapas tardías.

IV
Guía clínica para el estudio
y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

E

En muchos casos los datos clínicos tempranos de la variante clásica de la enfermedad pasan desapercibidos hasta la edad adulta, situación que retrasa el diagnóstico y tiene una estrecha relación con el pronóstico.

IV
Fabry Disease, an Under-Recognized
Multisystemic Disorder: Expert
Recommendations for Diagnosis, Management,
and Enzyme Replacement Therapy
Desnick RJ, 2003

E

Entre el 20% y 40% de los pacientes con enfermedad de Fabry tienen previamente un diagnóstico erróneo, entre los que se incluyen: artritis reumatoide, fiebre reumática, artropatía crónica inflamatoria, eritromelalgia, síndrome de Raynaud, dermatomiositis, dolores de crecimiento, insuficiencia renal crónica de origen no determinado, vasculitis sistémica y lupus eritematoso sistémico (cuadro II).

IV
Guía clínica para el estudio
y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005
Manger B, 2007

R

La variedad en la presentación y lo inespecífico de los síntomas con frecuencia dificultan el diagnóstico preciso y oportuno. Es muy importante hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad debido a que el daño a los sistemas orgánicos es progresivo.

D
Guía clínica para el estudio
y tratamiento de la Enfermedad de Fabry,
2005
Grünfeld JP, 2003

E

En un estudio de cohorte multicéntrico, en el que se evaluaron 336 pacientes, se observó un retraso promedio en el diagnóstico de la enfermedad de entre 13.7 y 16.3 años.

IIb
Metha A, 2004

E

En un estudio prospectivo de niños con enfermedad de Fabry, se observó que las manifestaciones clínicas predominantes son: dolor neuropático y complicaciones gastrointestinales.

III
Ries M, 2005
Schiffmann R, 2002

R

Se sugiere investigar la enfermedad de Fabry en niños, cuando presentan: dolor agudo o crónico en extremidades que no responde a la analgesia habitual, fiebre de origen desconocido, intolerancia al calor, frío o ejercicio. Trastornos intestinales crónicos de origen incierto, angioqueratomas difusos, hipo o anhidrosis, proteinuria y opacidades corneales

D
Guía clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

E

Las manifestaciones clínicas tardías se presentan en los varones hemicigotos en la edad adulta y en algunas mujeres heterocigotas.

IIb
Eng CM, 2007

R

Es recomendable investigar el antecedente familiar de insuficiencia renal, cardiovascular o accidente vascular cerebral, principalmente en las mujeres.

D
Guía clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

Los datos clínicos neurológicos, durante la etapa temprana en Enfermedad de Fabry, incluyen:

- Dolor neuropático: punzante, sensación de ardor bilateral en manos y/o pies de intensidad moderada a crisis severas, que no responde a analgésicos comunes. Habitualmente, el resto de examen neurológico es normal.
- Alteraciones del Sistema nervioso autónomo:
 - Gastrointestinal (diarrea y dolor abdominal cólico, recurrente, náuseas, sensación de plenitud, vómitos, estreñimiento).
 - Hipo o anhidrosis
 - Hipertermia.
 - Intolerancia al frío, calor y ejercicio.
 - Cefalea.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Laaksonen S, 2008
Meschia JF, 2005
Birklein F, 2002
Metha A, 2004
MacDemont KD, 2001

E

El dolor neuropático es un hallazgo clínico de gran relevancia en el paciente con enfermedad de Fabry y constituye una causa importante de discapacidad, ausentismo laboral en población adulta y de hospitalización en la edad pediátrica.

IIb
MacDermot KD, 2001

E

El dolor intenso es una de las complicaciones más frecuentes de la Enfermedad de Fabry y a menudo se acompaña de trastornos autonómicos como hipo o anhidrosis, alteración de la constricción pupilar y de la reactividad vascular. El dolor de tipo neuropático suele comenzar en la primera década o al inicio de la pubertad (edad media de aparición, 9,4 años en varones y de 16,9 años en mujeres) se localiza en manos y/o pies y se puede acompañar de acroparestesias de evolución crónica. Es típico que el dolor, de gran intensidad, aparezca de forma paroxística en las extremidades inferiores para después generalizarse, denominándose "crisis de Fabry". Estas crisis tienen una duración de minutos a semanas y con frecuencia se desencadenan por otra enfermedad intercurrente. Con frecuencia se acompañan de fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación globular, por lo que se confunden.

IV
Mendióroz M, 2006

R

En todo paciente con dolor neuropático moderado a grave, que no responde a tratamiento analgésico habitual y presenta el resto de exploración neurológica normal, debe existir la sospecha la Enfermedad de Fabry.

B
MacDermot KD, 2001

E

Las manifestaciones neurológicas tardías incluyen:

- Déficit de la vasoreactividad cerebral, síncope, hipotensión ortostática.
- Enfermedad vascular cerebral (isquemia transitoria o infarto).
- Infartos lacunares o de la sustancia blanca.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

E

En un grupo de pacientes jóvenes con enfermedad vascular cerebral de etiología desconocida, se concluyó como la causa Enfermedad de Fabry (4.9% de los hombres y 2.4 % en mujeres). El área afectada más frecuentemente fue la vertebro-basilar y correlacionó con cambios en los vasos vertebrobasilares. Los principales datos clínicos observados fueron: ataxia, disartria, náusea y nistagmus.

IIb
Rolf A, 2005

R

En la evaluación neurológica de un paciente con Enfermedad de Fabry se recomienda realizar estudios electrofisiológicos, estudio cuantitativo sensorial, respuesta simpática de la piel, biopsia de piel con cuantificación de terminales libres.

R

Se recomiendan los siguientes estudios de imagen: resonancia magnética convencional (secuencias T1-T2), angiorensonancia intracraneal; en casos particulares, SPECT y PET. Otros estudios que pueden ser de utilidad: Eco doppler transcraneal y resonancia magnética con espectroscopía y mapa de coeficiente de difusión.

E

La primera manifestación de la afección renal, en los pacientes con enfermedad de Fabry, incluye microalbuminuria persistente. Posteriormente, se observa reducción de la filtración glomerular, proteinuria franca e insuficiencia renal crónica.

E

La fisiopatogenia de la lesión renal se explica por el depósito de GL-3 en las células glomerulares y tubulares, y tal como ocurre en otras áreas del cuerpo, estos depósitos producen lesiones isquémicas difusas.

E

En una cohorte de 98 pacientes varones con Enfermedad de Fabry, se encontró como principal manifestación de afección renal: proteinuria en el 84% e insuficiencia renal en un 47% de los pacientes.

E

El examen de orina se caracteriza por presentar proteinuria, hematuria y lipiduria. A través de microscopio de luz polarizada se observan glóbulos lipídicos birrefringentes con un aspecto característico de "cruz de Malta". Los estudios de biopsia renal muestran una acumulación difusa de lípidos en células glomerulares, vasculares e intersticiales y un compromiso tubular en asas de Henle y túbulos contorneados distales.

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

Lidove O, 2006

Mehta A, 2004

IV

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

Tsambaos D, 2004

IV

Sessa A, 2002

Brady RO, 2003

Tsambaos D, 2004

IIb

MacDermot KD, 2001

IV

Sessa A, 2003

Cho M, 2004

Utsumi K, 2005

Fischer E, 2006

Breuning F, 2008

E

Es importante destacar que la insuficiencia renal constituye una de las principales causas de mortalidad en varones con Enfermedad de Fabry.

IIb
MacDermot KD, 2001

E

La función renal en el paciente con Fabry, es un predictor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IIb
Linhart A, 2007

E

Es importante señalar que una tasa de filtración glomerular estimada menor de 60 ml/min/1.73m², se asocia con incremento en el riesgo de deterioro de la función renal, progresión a falla renal y muerte prematura por enfermedad cardiovascular.

2+
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

Para evaluar la función renal se debe realizar búsqueda intencionada de microalbuminuria persistente, proteinuria, disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal crónica.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

La adecuada interpretación de un examen general de orina, requiere de dos aspectos básicos: en primer lugar, un análisis inmediato de la muestra (dentro de los primeros 30 minutos), que limite el sobrecrecimiento bacteriano y, en segundo lugar, evitar la refrigeración de las muestras, que puede inducir precipitación de cristales.

D
Austin HA, 1998

R

Es importante realizar un estudio microscópico detallado del sedimento urinario debido a que puede proporcionar información trascendente respecto a la gravedad de la afección renal.

D
Austin HA, 1998

E

La capacidad depuradora del riñón se puede medir mediante diversos procedimientos, con diversos grados de complejidad y certeza, entre ellos: aclaramiento de inulina, ácido paraaminohipúrico, urea, iotalamato y de creatinina con administración simultánea de cimetidina y de isótopos radiactivos (51Cr - EDTA, 99mTc - DTPA, 131I - OIH - 131I - orto - yodo - hipurato-, 99mTc- mercapto-acetil-triglicina). Estas pruebas tienen una exactitud más consistente para evaluar la tasa de filtración glomerular en comparación a la sola

2+/3
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008
III
Kleinert J, 2005
Siampoulos K, 2004

R

determinación de creatinina sérica.

Dado que la afección renal en los pacientes con Enfermedad de Fabry es un factor que limita la sobrevida, se recomienda evaluar la tasa de filtración glomerular. En la edad pediátrica puede emplearse la fórmula de Schwartz.

R

La fórmula de Schwartz debe calcularse con base en lo siguiente: constante K x talla en cms. / creatinina sérica.

K= 0.45 en recién nacidos

K= 0.55 en lactantes, escolares

K= 0.57 en adolescentes femeninos

K= 0.7 en adolescentes masculinos.

En el caso de la población adulta, una fórmula para evaluar la tasa de filtración glomerular que puede emplearse es la de Cockcroft y Gault.

En los varones:

Depuración creatinina (ml/min/1.73) = $(140 - \text{edad en años} \times \text{peso en kg}) / 72 \times (\text{creatinina sérica (mg/dl)})$

En las mujeres :

Depuración de creatinina (ml/min/1.73) = $(140 - \text{edad en años} \times \text{peso en kg}) / 72 \times (\text{creatinina sérica (mg/dl)}) \times 85^*$.

R

R

Debe solicitarse ultrasonido renal para evaluar cambios morfológicos previos al inicio de terapia de sustitución enzimática (TRE).

R

Se debe realizar biopsia renal a los pacientes que presenten microalbuminuria y/o proteinuria antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, es importante destacar que algunos pacientes presentan alteraciones histológicas incluso antes de observarse manifestaciones clínicas o bioquímicas. Se debe solicitar microscopia óptica, electrónica e inmunofluorescencia.

R

En la evaluación del paciente con afección renal, se recomienda investigar de forma intencionada la presencia de dislipidemia e hipertensión arterial sistémica, que son factores de riesgo tradicional de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria.

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Kleinert J, 2005

C

Schwartz GJ, 1976

C

Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Fischer E, 2006

B

Font J, 2001

E

Un grupo de pacientes no presenta síntomas cardinales de la enfermedad (angioqueratomas, opacidades corneales, acroparestesias). Sin embargo, presentan cardiomegalia o miocardiopatía, denominándose “variante cardiaca”. Estos pacientes, tienen actividad residual de la enzima (1 al 5% del valor normal) y muestran hipertrofia ventricular izquierda y trastornos de la conducción, entre la quinta y sexta década de la vida.

IV
Shah JS, 2005

E

Las manifestaciones cardiacas incluyen hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad valvular (especialmente insuficiencia mitral), dilatación de aorta ascendente, enfermedad coronaria y anomalía en la conducción, que pueden producir insuficiencia cardiaca congestiva, arritmias e infarto del miocardio.

IV
Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy
Desnick RJ, 2003
Linhart A, 2002

E

Las manifestaciones cardiovasculares presentes de forma temprana, antes de los 35 años, incluyen: trastornos de la conducción, bradicardia, intervalo PR corto y bloqueos.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Linhart A, 2002

E

Las manifestaciones cardiovasculares que aparecen de forma tardía, después de los 35 años, incluyen: angina de pecho, disnea, palpitaciones, mareos, síncope, edema de miembros inferiores, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, arritmias, trastornos de conducción, alteraciones de la repolarización ventricular izquierda, insuficiencia valvular, dilatación de la raíz aórtica y disautonomías.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

E

En un estudio multicéntrico de la comunidad europea (714 pacientes de 11 países), se observó que la afección cardiovascular es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los hombres.

IIb
Linhart A, 2007

E

En este mismo estudio, se observó una elevada frecuencia de arritmias y trastornos de la conducción, principalmente en aquellos con evidencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo.

IIb
Linhart A, 2007

E

Existe evidencia de que el depósito de glucoesfingolípidos (GL3) en los miocitos cardiacos, ocasiona hipertrofia ventricular izquierda y en consecuencia, disfunción sistólica y diastólica.

IIa/III
Pieroni M, 2003
Aerts JA, 2008

E

En un grupo de pacientes con miocardiopatía hipertrófica se buscaron diferentes parámetros clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, encontrando que los pacientes con Enfermedad de Fabry tenían mayor frecuencia de disfunción diastólica severa.

III
Hoigné PH, 2005

E

Un estudio observacional analítico que incluyó a 129 pacientes con Enfermedad de Fabry, demostró hipertrofia del ventrículo derecho hasta en la tercera parte de los pacientes, lo que explica la intolerancia al ejercicio, visceromegalias y el linfedema que se presenta en algunos pacientes

IIb
Kampmann C, 2005

R

El paciente que presente signos y síntomas cardiovasculares debe ser referido a evaluación cardiológica. Se debe sospechar Enfermedad de Fabry en aquellos pacientes con hipertrofia ventricular de etiología no determinada.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

En la evaluación cardiovascular de un paciente con Enfermedad de Fabry, se sugiere realizar examen clínico cardiovascular, toma de pulsos y de presión arterial (de pie y sentado) electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo, medición del índice de Sokolov y radiografía de tórax.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

En el paciente con angina, disnea, alteraciones de la repolarización, disfunción ventricular por ecocardiograma, síncope o arritmias malignas, se sugiere realizar estudio de perfusión miocárdica con radiosótopos de reposo y esfuerzo.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

En el caso en que el estudio de perfusión miocárdica resulte anormal, es de utilidad solicitar tomografía coronaria de múltiples cortes o cinecoronariografía.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

Es recomendable realizar ecocardiograma en modo M y B (medir espesor de la pared posterior y del septum interventricular), índice de masa ventricular izquierda y medición de diámetros cavitarios. Se recomienda doppler pulsado y continuo (evaluar patrón de llenado ventricular izquierdo, insuficiencia valvulares y fracción de eyección).

En los casos que presenten palpitaciones, arritmias, trastornos de la conducción, mareos o síncope, se recomienda electrocardiograma ambulatorio Holter de 24 horas y calcular la variabilidad de la frecuencia cardiaca como expresión de disautonomía.

R

En los casos de pre-excitación, taquicardias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y arritmias ventriculares malignas se sugiere realizar estudio electrofisiológico.

R

E

Las manifestaciones dermatológicas presentes en la Enfermedad de Fabry incluyen: angioqueratoma corporal difuso, telangiectasias en mucosas y piel, alteraciones de la sudoración (hipo y anhidrosis).

E

En una cohorte de 98 pacientes masculinos con Enfermedad de Fabry, se documentó la presencia de angioqueratomas hasta en el 71% de la población de estudio y se observaron predominantemente durante la adolescencia (edad promedio de aparición de las lesiones 16.8 años).

E

En pacientes con enfermedad de Fabry, se ha corroborado la presencia de depósitos de GL-3 en los lisosomas obtenidos en biopsias de piel. Las lesiones tienden a incrementar en tamaño y número en función de la edad del paciente.

R

Se recomienda investigar durante la exploración física, la presencia de angioqueratomas. Dichas lesiones vasculares cutáneas, se caracterizan por una coloración rojo-morado, no desaparecen con la presión y se encuentran distribuidas principalmente en la región glútea, ingle, ombligo y parte superior de las piernas. Las lesiones son planas o ligeramente elevadas.

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

IV

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

IIb

MacDermot KD, 2001

IV

Kanekura T, 2005
Zarate Y, 2008

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Peters JF, 2001

R

Se sugiere sospechar enfermedad de Fabry ante la presencia de angioqueratomas en adolescentes. La biopsia de piel requiere análisis por microscopía de luz y técnica de inmunocitoquímica

D
Kanekura T, 2005

E

Las manifestaciones oftalmológicas que se presentan en la variedad clásica de la enfermedad de Fabry son: córnea verticilata, tortuosidad vascular conjuntival y retiniana, catarata subcapsular y fenómenos oclusivos retinianos

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Orssaud C, 2003

E

Las opacidades corneales comienzan con un patrón difuso y progresan hasta adquirir un patrón "radiado". Se encuentran de forma casi universal en los hemiciotos con la forma clásica de la enfermedad y en una alta proporción de las mujeres heterocigos. Dichas lesiones no afectan la visión y se deben investigar mediante microscopía con lámpara de hendidura

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Orssaud C, 2003

R

En la evaluación oftalmológica se debe investigar la presencia de cornea verticilata, tortuosidad vascular conjuntival y retinal, así como búsqueda de catarata subcapsular mediante el examen de refracción, biomicroscopía, tonometría y evaluación de fondo de ojo

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

E

Las manifestaciones gastrointestinales son resultado del depósito de glucoesfingolípidos en los vasos sanguíneos mesentéricos y ganglios autónomos. Se ha descrito diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal postprandial, saciedad temprana, pérdida de peso y en menor proporción, estreñimiento, náusea y vómito

IV
Banikazemi M, 2005
Rowe J, 1974

E

Dentro de las principales manifestaciones otorrinolaringológicas presentes en la Enfermedad de Fabry, se incluyen: hipoacusia progresiva o súbita (especialmente en frecuencias agudas) acúfenos, mareos y vértigo

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007
Desnick RJ, 2001

R

Ante la evidencia de trastornos de audición, se recomienda realizar examen otorrinolaringológico completo y rastreo auditivo con emisiones otoacústicas

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

Si las emisiones otoacústicas están ausentes, se debe considerar el examen audiológico, audiometría tonal, logaudiometría, acufenometría, timpanometría, impedanciometría, potenciales evocados auditivos y electronistagmografía

Otras manifestaciones menos comunes en los pacientes con Enfermedad de Fabry incluyen: bronquitis crónica, estridor, disnea por obstrucción alveolo-capilar, anemia regenerativa y alteraciones músculo-esquelética debido al depósito de GL-3 a nivel de las articulaciones interfalángicas causando limitación de la extensión, pequeñas lesiones isquémicas múltiples que originan infarto de la cabeza de fémur, metacarpianos, metatarsianos y articulación temporomandibular

El diagnóstico de confirmación de la Enfermedad de Fabry se establece al determinar la actividad enzimática de α -galactosidasa A (α -Gal-A) en leucocitos y/o plasma y análisis para búsqueda de mutaciones en el gen que codifica a la enzima alfa galactosidasa. En caso de actividad enzimática normal o de no encontrarse mutación, deben valorarse los niveles de GL-3 en plasma y orina

En varones hemocigotos el dato definitivo para el diagnóstico de la enfermedad, es la ausencia o deficiencia de la actividad de la enzima α -Gal A en plasma, leucocitos, lágrimas, tejidos obtenidos por biopsia o en cultivo de fibroblastos

El diagnóstico de Enfermedad de Fabry en las mujeres es complejo. Si el cuadro clínico es sugestivo, se debe demostrar el acúmulo del sustrato en los tejidos (plasma, orina, tejido renal, tejido cardíaco). El análisis mutacional es la manera definitiva de identificar a las mujeres portadoras.

Existen criterios de apoyo diagnóstico en la Enfermedad de Fabry, siendo necesario estar presente en el adulto un criterio mayor y uno menor o tres menores. Mientras que en pacientes menores de 16 años se requiere un criterio mayor y tres menores (ver cuadro I).

E

E

E

E

R

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

IV

Desnick JR, 2001

IV

Laney D, 2008
Mills K, 2004

IV

Laney D, 2008
Mills K, 2004

IV

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

D

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

En la evaluación inicial del paciente con enfermedad de Fabry, el médico de primer contacto debe solicitar biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, electrolitos séricos, examen general de orina, depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas.

IV
Breunig F, 2003

R

Una vez confirmado el diagnóstico, es fundamental documentar. edad al diagnóstico, edad de inicio de los signos y síntomas, grupo étnico de procedencia y árbol genealógico.

D
Guía clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

4.2 ASPECTOS GENÉTICOS EN LA EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE FABRY

4.2.1 FENOTIPO, GENOTIPO, CONSEJO GENÉTICO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>E</p> <p>La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X recesiva, producida por la deficiencia de la enzima lisosomal alfa-galactosidasa ácida (α-Gal-A), que afecta de forma predominante a los varones. Tiene alta penetrancia y expresión fenotípica variable.</p>	<p>IV Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002</p>
<p>E</p> <p>El gen de la α-Gal-A se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma X (locus Xq22.1). El gen codifica un polipéptido de 429 aminoácidos, incluyendo un péptido señal de 31 aminoácidos, tiene 12 kilobases de largo y contiene 7 exones.</p>	<p>IV Bishop, 1988</p>
<p>E</p> <p>Los varones afectados por esta enfermedad no transmitirán el gen mutado a sus hijos varones, ya que en la herencia ligada al X recesiva no hay transmisión de varón a varón. Sin embargo, estos pacientes sí transmitirán el gen mutado a todas sus hijas mujeres (ver algoritmo 1).</p>	<p>IV Guía Práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de le Enfermedad de Fabry, 2007</p>
<p>E</p> <p>Las mujeres portadoras, quienes algunas veces presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad, en el caso de tener un hijo varón, tienen un riesgo del 50% de que se herede la enfermedad. En el caso de tener una hija mujer existe un riesgo del 50% de que ésta hereda el gen mutado y por lo tanto sea portadora (ver algoritmo 2 y 3).</p>	<p>IV Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002</p>

E

Las mujeres portadoras pueden tener manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Fabry. Una de las posibles explicaciones a esta situación es el llamado efecto de lionización o hipótesis de Lyon. Las mujeres al tener dos cromosomas X (uno heredado del padre y otro de la madre) y como parte del desarrollo normal, inactivan uno de ellos, generalmente esta situación es al azar y en equilibrio, pero si por alguna razón ocurre una inactivación preferencial de uno de ellos, dicho equilibrio se rompe. En este caso, si existe mayor proporción de cromosomas con el gen mutado activo que de cromosomas con el gen silvestre o no mutado activo, esta situación hará que se presenten las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

IV
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

E

Debido al efecto de lyonización del cromosoma X, algunas heterocigotas presentan Enfermedad de Fabry leve, moderada o clásica.

IV
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

E

En hombres, el diagnóstico clínico se confirma por la deficiencia de la enzima α -Gal A. La gran mayoría tienen actividad enzimática nula o muy disminuida (1 – 2% del promedio de los valores en individuos sanos) y presentan el fenotipo clásico de la enfermedad, con afección sistémica.

IV
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

R

El diagnóstico en hombres puede ser confirmado mediante análisis enzimático de α -Gal A en leucocitos o en plasma y/o el análisis de DNA del gen de la α -Gal A. En la mujer es esencial identificar el gen α -gal A debido a que los niveles de actividad enzimática pueden estar en rangos de normalidad. En aquellos casos, en los que el análisis de DNA no sea concluyente, el estudio de GL-3 en orina y la presencia de la córnea verticilata pueden ser de utilidad.

D
Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease, 2003

R

En todo paciente con sospecha de enfermedad de Fabry debe realizarse historia clínica incluyendo el árbol genealógico, el cual preferentemente debe ser realizado por médicos especialistas quienes podrán otorgar consejo genético. Como siempre que se realizan estudios genéticos, particularmente en el caso de de la toma de muestra de cualquier tipo, debe

D
Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease, 2003

R

contarse con el consentimiento informado por escrito, ya sea del paciente o en su caso de los padres o tutores y siguiendo los lineamientos para este fin. La naturaleza confidencial del estudio del paciente debe mantenerse en todo momento.

Una vez explicada la naturaleza hereditaria de la enfermedad, se puede investigar a los familiares quienes de acuerdo al árbol genealógico estarían en riesgo de presentar la enfermedad, ofreciéndoles la realización de un estudio clínico, bioquímico y molecular, así como la posibilidad de efectuarse un diagnóstico prenatal si procediese.

Algunos hombres con hallazgos clínicos de Enfermedad de Fabry tienen actividad enzimática residual (3 - 10%), por lo que tienen una expresión moderada de la enfermedad. El diagnóstico es tardío, relacionado con manifestaciones clínicas de una cardiomiopatía de etiología no conocida (variante cardíaca).

E

E

Las mutaciones R112H, R301Q y G328R, se han encontrado en la variante cardíaca de la enfermedad.

E

La actividad enzimática no es útil para determinar el estado de portadora porque presentan niveles variables de la enzima y en algunos casos, pueden ser similares a los que presentan los controles sanos. Se requiere de análisis molecular.

E

La identificación de la mutación es diagnóstica, pero no es un factor predictivo de la gravedad de la enfermedad.

E

En la mayoría de los casos, las mutaciones causantes de la enfermedad de Fabry son exclusivas, es decir particulares o diferentes para cada familia. Se han reportado mutaciones de novo, es decir que no existe historia familiar previa de la enfermedad y por lo tanto el paciente es la primera persona en estar afectada por esta enfermedad en esa familia. Por lo tanto, el no tener historia familiar no excluye el diagnóstico.

D

Guía clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

IV

Desnick RJ, 2001

IV

Ashton-Prolla et al, 2000)

IV

Desnick RJ, 2001

IV

Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease, 2003

IV

Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002
Desnick et al 2001

E

De las mutaciones reportadas en la literatura, las localizadas en regiones codificantes son las más frecuentes (entre ellas las de sentido equivocado y las que generan un codón de paro prematuro). Siguen en frecuencia, los rearrreglos del gen y las de procesamiento del mensajero

IV
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002
Desnick et al 2001

E

La mayoría de las mutaciones son sustituciones de nucleótidos de cambio de sentido o mutaciones sin sentido. Sin embargo, se han encontrado mutaciones puntuales de procesamiento (corte y empalme), deleciones e inserciones. El amplio rango de mutaciones podría explicar las variaciones en la presentación clínica de la enfermedad.

IV
Garman S, 2002

R

Se recomienda hacer el análisis enzimático para los hombres en riesgo.

D
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

R

Se recomienda la evaluación oftalmológica, el análisis enzimático y el estudio molecular para identificar mutaciones en mujeres con riesgo de ser portadoras.

D
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. 2002

R

El diagnóstico prenatal para Enfermedad de Fabry requiere como primer paso determinar el sexo del feto. Los varones pueden ser diagnosticados de forma prenatal a través de dos abordajes. El primero sería la determinación del género mediante el estudio de cariotipo para determinar un complemento cromosómico XY (varón) y el segundo, la determinación de la actividad de la α -Gal- A.

D
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

R

Si existe un feto masculino en riesgo de heredar la enfermedad de Fabry y ya se conoce cual es la mutación específica en esa familia, puede ofrecerse estudio enzimático o análisis del DNA en las vellosidades coriónicas (entre la novena y décima semana de gestación), o en cultivo de amniocitos. Al tenerse identificada la mutación específica en la familia, es factible realizar el diagnóstico preimplantación

IV
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

R

No existen pruebas de laboratorio para realizar el diagnóstico prenatal de Enfermedad de Fabry en mujeres. Si se conoce la mutación familiar, pueden identificarse a los fetos femeninos heterocigotos antes del nacimiento.

D
Fabry Disease in Genetic Counseling Practice:
Recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

4.3 TRATAMIENTO

4.3.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Una revisión sistemática evaluó la efectividad clínica y costo efectividad de la administración de terapia de reemplazo enzimática (TRE) en pacientes sintomáticos con Enfermedad de Fabry, para prevenir el daño a largo plazo y los síntomas. Los hallazgos del estudio permiten concluir que la administración de TRE produce efectos benéficos sobre el dolor, función cardiovascular y en la función neurosensitiva del paciente. La función renal, evaluada mediante la tasa de filtración glomerular, se estabiliza posterior a la administración de la TRE durante un período de 6 meses.

la
Connock M, 2006

E

Es importante señalar que los hallazgos descritos sobre la efectividad clínica de la TRE en esta revisión sistemática, debe ser interpretada con cautela debido a limitaciones metodológicas, principalmente diseño de los estudios, tamaño de muestra reducido, heterogeneidad en los desenlaces evaluados, reducido tiempo de seguimiento e inclusión de pacientes en diferentes estadios de la enfermedad.

la
Connock M, 2006

E

No hay suficiente evidencia a través de estudios de evaluación económica sobre el costo-utilidad de la administración de TRE en pacientes con Enfermedad de Fabry, se asume que la terapia restaura el estado de salud y favorece una esperanza de vida normal

la
Connock M, 2006

E

Una meta óptima de la TRE es preservar la función renal normal mediante la eliminación temprana de depósitos endoteliales de GL-3

Ila
Schiffmann R, 2001

E

Estudios clínicos han sugerido que la administración de TRE en pacientes con Enfermedad de Fabry produce una reducción en el dolor y mejoría en la calidad de vida de los pacientes

Ib/Ila
Eng CM. 2001
Schiffmann R, 2001

Un ensayo clínico abierto, evaluó la seguridad y exploró la eficacia de la administración de agalsidasa beta en 12 pacientes con Enfermedad de Fabry. Se concluyó que la administración de este fármaco es seguro y reduce la acumulación de GL3 en las células endoteliales de capilares dérmicos superficiales, así como del nivel plasmático de GL-3 (basal promedio de 15.9 ug/ml y reducción a la cuarta semana de 6.3 ug/ml (p=0.001) [valor normal de GL-3 < 7.03 ug/ml]).

E

Se recomienda la administración de TRE para eliminar el depósito de GL-3 en el endotelio vascular, células de músculo liso vascular y perineurio. Estos hallazgos han sido corroborados mediante biopsia de piel basal y posterior a la administración de la TRE hasta por 3 años.

Ila
Wraith J, 2008

R

Un ensayo clínico abierto evaluó la seguridad y farmacocinética de agalsidasa beta en 15 pacientes varones con Enfermedad de Fabry. Los pacientes se dividieron en grupos de tres pacientes, recibieron cinco infusiones en 5 dosis diferentes. Los hallazgos principales demostraron que la eliminación de GL-3 en plasma es dosis dependiente (promedio basal de 17.1 ± 12.8 ng/ul y reducción a <1.2 ng/ul). También se registró una reducción de los depósitos de GL-3 en el endotelio vascular de hígado, riñón y endomiocardio.

B
Wraith J, 2008
Thurberg B, 2004
Schiffmann R, 2000

E

En el estudio de Eng C y cols, se observó la presencia de anticuerpos IgG contra agalsidasa beta en el 53% de los pacientes. Es importante señalar que estos anticuerpos no fueron neutralizantes.

Ila
Eng CM. 2001

E

Ila
Eng CM. 2001

E

La administración de agalsidasa beta en dosis 1 a 3 mg/kg cada dos semanas, es más efectiva que la administración de una dosis de 0.3 mg/kg dosis cada 48 horas.

Ila
Eng CM. 2001

R

La dosis recomendada de agalsidasa beta es de 1 mg/kg de peso cada dos semanas.

A
Connock M, 2006

E

Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorio, placebo controlado, fase III, con seguimiento a 20 semanas, confirmó la seguridad y eficacia de agalsidasa beta, en dosis de 1mg/kg, administrada cada 2 semanas a 58 pacientes con Enfermedad de Fabry. Al final del estudio la eliminación del depósito de GL-3 en células endoteliales capilares del riñón, corazón y piel fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que recibió el fármaco 69% (20/29) versus el grupo que recibió placebo (0/29) ($p < 0.001$)

Ib
Eng CM. 2001

E

El estudio y seguimiento de 58 pacientes con Enfermedad de Fabry, durante 54 meses mediante un ensayo clínico abierto, mostró evidencia consistente sobre la seguridad y eficacia de agalsidasa beta administrada en dosis de 1 mg/kg, cada dos semanas. En un análisis intermedio realizado a los 30 meses, se observó que la administración del fármaco, se asocia con una eliminación sostenida de GL-3 en el endotelio capilar de piel, reducción sostenida de los niveles plasmáticos de GL-3 así como una tasa de filtración glomerular y creatinina sérica estable.

Ila
Wilcox WR, 2004

E

Las reacciones post-infusión de agalsidasa beta fueron leves y tolerables (fiebre, náusea, cefalea, calosfrío y congestión nasal), las cuales se observaron entre la quinta y séptima infusión, coincidiendo con la seroconversión.

Ila
Wilcox WR, 2004

E

Con relación a la seguridad a largo plazo de la administración de agalsidasa beta en dosis de 1mg/kg cada dos semanas en 58 pacientes, se observó la presencia de anticuerpos IgG contra agalsidasa beta en el 89.7% (52/58). El tiempo promedio de seroconversión se presento a las 6 semanas.

Ila
Wilcox WR, 2004

E

En los pacientes en que se documentó seroconversión, se observó una reducción ≥ 4 veces en el título de anticuerpos a los 30 meses de seguimiento. Es importante destacar que la presencia de anticuerpos no afecta la eficacia de agalsidasa beta a largo plazo, al demostrarse la disminución persistente de GL-3 en plasma, y la eliminación sostenida de GL-3 en capilares cutáneos y la preservación sostenida de la función renal.

Ila
Wilcox WR, 2004

E

Un ensayo clínico abierto, fase III, sin placebo, evaluó la eficacia de agalsidasa beta durante 54 meses en dosis de 1 mg/kg, administrado cada dos semanas en 58 pacientes, con edad promedio de 31 años. Los hallazgos del estudio mostraron a los 6 meses de control, ausencia del depósito de GL-3 en células endoteliales de capilares intersticiales en las biopsias renales (47/49), en el endotelio capilar cardiaco (32/40) y en biopsias de piel (31/36).

Ila
Germain D, 2007

E

La administración de TRE durante 12 meses en 9 pacientes con Enfermedad de Fabry y cardiomiopatía demostró una disminución en el engrosamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo y del septo interventricular ($p < 0.001$), así como reducción de la rigidez del ventrículo izquierdo con mejoría significativa de la función diastólica.

Ilb
Spinelli L, 2004

E

La evidencia es consistente con relación a que la administración de TRE es segura y efectiva para reducir el nivel plasmático y urinario de GL-3, mantener estable la función renal, y eliminar el depósito de GL-3 en el endotelio vascular renal. Otros estudios han documentado reducción del dolor neuropático y en las anomalías de la sudoración.

A/B
Jin-Ho C, 2008
Schiffmann R, 2001
Schiffmann R, 2003

E

Las variables asociadas con progresión renal pese a la administración de agalsidasa beta son: edad > 40 años, proteinuria basal > 2 gramos en 24 horas y esclerosis glomerular $> 50\%$ pre-tratamiento. Es importante señalar que el 39% de los pacientes que no lograron respuesta renal, tuvieron una administración incompleta de las infusiones indicadas.

Ila
Germain D, 2007

E

El involucro renal previo al inicio del tratamiento en el paciente con Enfermedad de Fabry incrementa la probabilidad de progresión renal y es un predictor de falla renal.

Ila
Germain D, 2007

E

La administración de TRE ha demostrado un efecto renoprotector en pacientes con enfermedad de Fabry quienes en su evaluación basal tienen elevación de creatinina sérica (> 1.2 y < 3.0 mg/dl) o disminución de la tasa de filtración glomerular a < 80 ml/min.

Ib
Banikazemi M, 2007

R

Es necesario realizar una evaluación basal completa de la función renal del paciente con Enfermedad de Fabry y antes del inicio de TRE.

B
Germain D, 2007

R

En pacientes que no tienen evidencia de glomeruloesclerosis extensa mediante biopsia renal y proteinuria grave, se recomienda la administración de agalsidasa beta, ante un incremento en la posibilidad de alcanzar estabilización efectiva de la función renal.

B
Germain D, 2007

E

Los principales eventos adversos asociados con la TRE incluyen reacciones asociadas con la infusión. Destacan por su frecuencia: fiebre, náusea, cefalea, vómito, congestión nasal, rinitis, dolor en tórax, prurito, temblor, disnea, somnolencia y acroparestesia.

Ila
Germain D, 2007

E

La presencia de anticuerpos IgG contra agalsidasa beta (seroconversión), se observó en el 90% de los pacientes (52/58) a los tres meses de la administración del fármaco. Sin embargo no se observó relación con la incidencia de reacciones asociadas con la infusión durante el seguimiento.

Ila
Germain D, 2007

E

Un ensayo clínico controlado, multicéntrico, aleatorio, doble ciego, con seguimiento a 35 meses en 82 pacientes con Enfermedad de Fabry, concluyó que la administración de agalsidasa beta retrasa la progresión de complicaciones renales, cardíacas, cerebrovasculares y muerte comparado contra placebo en pacientes con Enfermedad de Fabry avanzada.

Ib
Banikazemi M, 2007

E

Existe evidencia de que la presencia de proteinuria es una variable predictora para el desarrollo de cualquier desenlace clínico (Hazard ratio [HR] 1.3 IC95% 1.1 a 1.6, $p=0.005$) y es un factor de riesgo para la progresión de enfermedad renal (HR 1.4 IC95% 1.2 a 1.8, $p<0.001$).

Ib
Banikazemi M, 2007

E

El 61% de los pacientes que recibieron agalsidasa beta reportaron eventos adversos versus 32% de los controles (grupo placebo). Las principales reacciones adversas relacionadas con la infusión del fármaco fueron leves, predominando fiebre.

Ib
Banikazemi M, 2007

E

Un ensayo clínico abierto, multicéntrico, fase II, evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética de la administración de agalsidasa alfa (0.2 mg/kg) en 22 pacientes con Enfermedad de Fabry y falla renal (9 pacientes en diálisis y 13 pacientes con historia de trasplante renal). Durante un seguimiento promedio de 12 meses, se observó una reducción significativa de globotriaosilceramida a las 27 semanas de tratamiento (basal 4.76 ± 0.47 nmol/ml con reducción a 2.73 ± 0.32 nmol/ml, $p<0.001$). La reducción global fue del 43%. No se observó una mejoría estadísticamente significativa en la tasa de filtración glomerular.

Ila
Pastores G, 2007

E

La administración de agalsidasa alfa en pacientes con Enfermedad de Fabry y falla renal, es bien tolerada y tiene un perfil de seguridad similar al observado en pacientes con la enfermedad, y sin involucro renal.

Ila
Pastores G, 2007

E

Es importante considerar las limitaciones metodológicas del estudio de Pastores y cols, principalmente: diseño abierto, ausencia de un grupo placebo, pobre seguimiento.

Ila
Pastores G, 2007

R

La administración de TRE debe ser considerada en pacientes con trasplante renal para control de síntomas y tratar afección orgánica extra renal.

B
Pastores G, 2007

E

Existe evidencia de que un incremento en la frecuencia de administración de agalsidasa alfa (semanal en dosis 0.2 mg/Kg) puede ser benéfica para detener la reducción de la tasa de filtración glomerular ($p=0.0008$) en aquellos pacientes que recibían agalsidasa alfa cada dos semanas y presentaban deterioro continuo de la función renal, después de recibir el fármaco cada dos semanas durante 2 a 4 años.

IIb
Schiffmann R, 2007

E

No se observó un incremento en la frecuencia de reacciones adversas, ni en la presencia de anticuerpos IgG contra agalsidasa alfa o bien en su título como consecuencia de sustituir la administración cada dos semanas por la administración semanal. Tampoco se observó la presencia de anticuerpos IgE contra agalsidasa.

IIb
Schiffmann R, 2007

E

Con relación a los hallazgos del estudio de Schiffmann R y cols, es importante considerar las siguientes limitaciones: es un estudio exploratorio, con pobre tamaño de muestra, sesgo de referencia al proceder los pacientes de un tercer nivel de atención, lo cual limita su extrapolación a otras poblaciones y pobre control de variables potencialmente confusoras (empleo de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina).

IIb
Schiffmann R, 2007

R

La dosis de administración de agalsidasa beta es de 1 mg/kg de peso (en un volumen de 500 ml cada dos semanas, con una velocidad de infusión de 15 mg/hora, en un tiempo mínimo de infusión de 2 horas.

A
Connock M, 2006

R

Se recomienda la administración de premedicación con antihistamínicos, analgésicos y esteroides.

A
Connock M, 2006

R

La premedicación puede incluir Paracetamol 1 gramo vía oral, una hora antes de la infusión. En caso de que el paciente experimente fiebre o calosfríos, puede emplearse ibuprofeno 400 mg vía oral.

D
Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

E

Un ensayo clínico abierto, multicéntrico, con seguimiento a 6 meses, evaluó la seguridad y exploró la eficacia de la administración de agalsidasa alfa (0.2 mg/kg) en 24 niños con edad promedio de 11.8 años. Los hallazgos principales demuestran que el fármaco es bien tolerado, permite una significativa reducción en el nivel plasmático de GL-3 ($p < 0.001$) y produce mejoría en la función autonómica.

Ila
Ries M, 2006

E

En el estudio de Ries M, et al, se documentó que la tasa de filtración glomerular posterior a la administración de agalsidasa alfa durante 26 semanas, se mantiene estable y permanece normal (tasa de filtración basal de 121 ± 5 mL/min por 1.73 m^2 , y de 116.0 ± 3.9 mL/min por 1.73 m^2 a los 6 meses de tratamiento).

Ila
Ries M, 2006

E

La frecuencia de reacciones post-infusión de agalsidasa alfa fue del 29%, encontrándose dentro de las principales manifestaciones: congestión nasal, náusea, fiebre, cefalea y calosfríos.

Ila
Ries M, 2006

E

Un estudio en 33 pacientes con Enfermedad de Fabry, con edad promedio de 42 ± 7 años, quienes recibieron agalsidasa alfa durante un período de tres años, documentó la reducción de hipertrofia del ventrículo izquierdo (de 238 ± 42 gramos basal a 202 ± 46 gramos a los 3 años, $p < 0.001$) y mejoría de la función miocárdica , evaluados mediante estudios de resonancia magnética y ecocardiografía.

Ib
Weideman F, 2009

E

Existe evidencia de que la administración de TRE reduce el deposito de GL-3 en miocitos cardiacos.

Ib
Eng CM, 2001

E

Existe evidencia consistente, de que la administración de agalsidasa alfa reduce el nivel plasmático y urinario de de GL-3 dentro de los 3 y 6 meses de iniciada la TRE.

Ila
Jin-Ho C, 2008

R

Se recomienda administrar una dosis de 0.2 mg/kg de peso cada dos semanas. Las dosis iniciales se pueden administrar en un lapso promedio de hasta 4 horas, siendo posible reducir este tiempo, hasta un mínimo de 40 minutos.

A
Connock M, 2006

R

Se recomienda iniciar la administración de TRE en portadores con manifestaciones clínicas substanciales y en todos los varones afectados tan pronto como sea posible, para prevenir el daño irreversible en órganos mayores.

D
Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy, 2003

R

El efecto de la administración de la TRE depende de la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente, por lo que se recomienda su administración en pacientes con fibrosis miocárdica localizada de forma temprana, debido a que reduce la hipertrofia y mejora la función del ventrículo izquierdo.

B
Weidemann F, 2009

E

Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos isotipo IgG en un 53 a 88% en los pacientes a los que se administra agalsidasa beta y en el 21% de los pacientes que reciben agalsidasa alfa.

Ia
Connock M, 2006

E

La administración en domicilio de la TRE es factible y segura y contribuye a la reducción de costos en salud.

IIb
Linthorst G, 2006

✓/R

En nuestro medio aún no es factible recomendar la aplicación general en domicilio de la TRE. Las limitaciones observadas en otros países, se relacionan con la dificultad de tener un acceso venoso, disposición de consumibles, el manejo de reacciones adversas y la administración de premedicación. Sin embargo, es necesario y factible estandarizar su administración ambulatoria en las unidades médicas del Instituto.

✓
Buena Práctica

R

Con relación al manejo de las reacciones de hipersensibilidad leves (sensación de calor, lagrimeo, congestión nasal, urticaria menor o localizada, hormigueo periférico y prurito), se debe: 1. Disminuir la velocidad de la infusión a la mitad, 2. Administrar difenhidramina 50 mg vía oral o inyectable en 5-10 minutos cada 12 horas, 3. Si los síntomas desaparecen volver a la velocidad previa en forma escalonada (15 - 30 minutos) y 4. Si la gravedad de los síntomas aumenta, detener la infusión.

Ante la presencia de reacciones moderadas (disnea leve, urticaria generalizada, náuseas, vómito, taquicardia, prurito generalizado, tos, sibilancias leves, enrojecimiento y angiodema) se debe: 1. Detener infusión, 2. Administrar difenhidramina 50 mg vía oral o inyectable, 3. Si hay síntomas respiratorios administrar salbutamol vía inhalación, si persisten los síntomas respiratorios adrenalina 1:1000, 0.30 a 0.50 ml subcutáneo (contraindicado en cardiopatas), 4. Hidrocortisona 100 mg inyectable y 5. Detener infusión si los síntomas son graves o persisten.

Ante reacciones severas (disnea, obstrucción de vía aérea, arritmias, hipotensión y choque), se debe: 1. Detener inmediatamente infusión, 2. Administrar adrenalina 1:1000, 0.30 a 0.50 ml subcutáneo en extremidad superior, 3. Difenhidramina 50 mg intravenoso cada 8 horas, 4. Hidrocortisona 100 mg intravenoso, 5. Para síntomas respiratorios, emplear salbutamol (inhalatorio/nebulización), 5. Emplear oxígeno suplementario, 6. Estricto control de líquidos y 7. Reanimación cardiopulmonar.

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

D

Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2007

R

R

4.3.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO COMPLEMENTARIO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

E

Existe una clara asociación entre reducción de la presión arterial y reducción del grado de albuminuria.

1++

Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E	Una presión arterial sistólica > 130 mmHg, se asocia significativamente con progresión a enfermedad renal crónica, en pacientes no diabéticos con proteinuria > 1 grado/día.	1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008
R	Se debe controlar y vigilar la presión arterial, para retrasar el deterioro de la tasa de filtración glomerular y el grado de proteinuria.	A Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008
E	Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de receptor de angiotensina, reducen la tasa de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria y reducen el grado de proteinuria.	1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008
E	Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) reducen el riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.	1+ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008
E	Un estudio prospectivo abierto no aleatorio demostró que la administración de IECA y bloqueadores de receptor de angiotensina asociados con terapia de reemplazo enzimático producen una reducción sostenida de proteinuria en pacientes con Enfermedad de Fabry.	IIa Tahir H, 2007
R	Se recomienda la administración de terapia antiproteinúrica en pacientes con Enfermedad de Fabry y afección renal.	B Tahir H, 2007
E	La combinación de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), con bloqueadores de receptor de angiotensina, reduce el grado de proteinuria en mayor proporción que la administración de IECA solo.	1++ Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008
R	Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina son los fármacos de elección para reducir proteinuria en pacientes no diabéticos que tienen enfermedad renal crónica y proteinuria.	A Diagnosis and management of chronic kidney disease SIGN, 2008

R

La administración combinada de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina es recomendable. Es necesario evitar el uso de dosis subóptimas y mantener una vigilancia del nivel sérico de potasio.

A
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

La dislipidemia puede contribuir a la progresión de enfermedad renal crónica debida a aterosclerosis intrarrenal o toxicidad directa sobre las células renales.

1+
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

El empleo de estatinas puede retrasar la progresión a enfermedad renal crónica. Existe evidencia de un efecto renoprotector independiente de la reducción de lípidos y un efecto anti-inflamatorio adicional.

1-/4
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

En población sin enfermedad renal crónica, la terapia con estatinas reduce la incidencia a 5 años, de eventos coronarios y enfermedad vascular cerebral en cerca de 20%, por cada mmol/litro de reducción en el nivel de lipoproteínas de baja densidad.

1-/4
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

R

Se recomienda la administración de estatinas: pravastatina 40 mg/día o atorvastatina 10 mg/día, en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios I a III (tasas de filtración glomerular leve o moderadamente disminuidas).

B
Diagnosis and management of chronic kidney disease
SIGN, 2008

E

Con relación al control del dolor la administración de carbamazepina y difenilhidantoína reducen la frecuencia y duración del dolor de forma variable. Se ha demostrado respuesta variable en el tratamiento de las crisis de Fabry con la administración de morfina mediante infusión y dosis bajas.

IV
Gordon K, 1995

✓/R

Se recomienda evaluar de forma sistemática la intensidad del dolor mediante el uso de escalas que permitan dar un seguimiento de la respuesta al tratamiento. La elección de analgésicos tiene que ser individualizada y con base en la respuesta terapéutica.

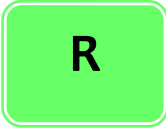
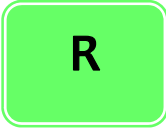
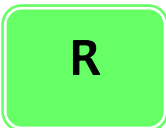
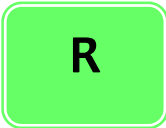
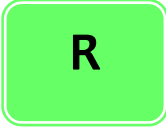
✓
Buena Práctica

4.4 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

4.4.1 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE REFERENCIA

4.4.1.1 REFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN


4.4.1.2 REFERENCIA AL TERCER NIVEL DE ATENCIÓN

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Se debe referir a segundo nivel a todo paciente en el que se requiera confirmar el diagnóstico de Enfermedad de Fabry, evaluar actividad y gravedad de la enfermedad y establecer el plan de manejo y seguimiento.	IV Consenso del grupo que elaboro la presente guía
	Los pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Fabry, se envían a segundo nivel de atención para recibir tratamiento integral e infusión de TRE.	IV Consenso del grupo que elaboro la presente guía
	Se debe referir a tercer nivel a aquel paciente refractario a tratamiento convencional y a aquellos pacientes en situaciones especiales, como en caso de embarazo.	IV Consenso del grupo que elaboro la presente guía
	Se debe referir a tercer nivel a aquel paciente que requiera estudios de gabinete e imagen para complementación diagnóstica, que no se dispongan en una unidad de segundo nivel.	IV Consenso del grupo que elaboro la presente guía
	Se debe referir a tercer nivel a todo paciente para recibir asesoramiento genético, así como a aquel paciente que por deterioro de la función renal requiera sustitución mediante trasplante renal.	✓ Consenso del grupo que elaboro la presente guía

4.4.2 CRITERIOS TÉCNICO MÉDICOS DE CONTRARREFERENCIA

4.4.2.1 CONTRARREFERENCIA AL SEGUNDO NIVEL DE ATENCIÓN

4.4.2.2 CONTRARREFERENCIA AL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	Se debe realizar contrarreferencia de un tercer a segundo nivel, a aquel paciente al que se realizaron estudios complementarios, ha recibido asesoría genética, se le ha realizado trasplante renal y puede continuar su TRE.	✓ Buena Práctica

4.5 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

	Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E	Existe una escala para evaluar gravedad de los signos y síntomas que presentan los pacientes con Enfermedad de Fabry, la cual permite evaluar la afectación en cuatro diferentes rubros: general, neurológico, cardiovascular y renal.	III Whybra C, 2004
E	Existe evidencia de que la administración de TRE durante un año, produce un efecto sobre la gravedad de la enfermedad. El score global del Índice de Severidad de Mainz mejora en nueve puntos (un incremento absoluto en el score del 12%) (cuadro III).	Ia Connock M, 2006
R	En la evaluación inicial y seguimiento del paciente se debe investigar. la presencia de dolor neuropático, déficit motor, antecedente de Enfermedad vascular cerebral, hipohidrosis e intolerancia al frío/calor.	D Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005. Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005
R	En el área cardiovascular se debe investigar antecedente de infarto al miocardio, disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, intolerancia al ejercicio, palpitaciones, lipotimia, dolor precordial y edema de miembros inferiores.	D Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.
R	Con relación a la función renal se debe investigar compromiso de la función renal, debiendo interrogar: antecedente de diálisis, trasplante renal y síntomas de uremia.	D Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults, 2008
R	Con relación a las alteraciones dermatológicas, es fundamental investigar la presencia de angioqueratomas.	D Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.
R	Durante la exploración física del paciente se debe documentar: peso, talla, así como toma y registro de signos vitales completos.	D Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005

R

En el área cardiopulmonar se investigará: presión arterial (acostado, sentado y de pie), frecuencia cardíaca, plétora yugular, hepatomegalia, edema de miembros inferiores, pulsos distales, cianosis distal y llenado capilar.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

R

En la exploración neurológica se investigará: funciones mentales superiores, alteración de pares craneales, déficit motor o sensitivo, alteraciones en cerebelo y sistema nervioso autónomo.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

Dentro de los estudios complementarios de la función cardiovascular se debe solicitar de forma individualizada: radiografía de tórax, electrocardiograma de reposo, ecocardiograma, estudio Holter, y estudio electrofisiológico.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

R

La solicitud de estudios especiales, principalmente de imagen o invasivos dependerá de las características clínicas que presente el paciente, entre estos se incluyen: resonancia nuclear magnética de encéfalo, angi resonancia de vasos intracraneales, PET y/o SPECT y estudios electrofisiológicos. Es importante destacar que la electromiografía y velocidad de conducción puede ser normal debido a que no evalúa fibras finas.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

La evaluación oftalmológica debe incluir: refracción, examen con lámpara de hendidura, tonometría y estudio de fondo de ojo.

D
Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

La evaluación de la función del oído requiere rastreo auditivo con otoemisiones acústicas, audiometría tonal, logaudiometría, potenciales evocados auditivos.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

Es recomendable que el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Fabry sea estrecho y orientado, lo cual permite evaluar la progresión del daño y prevenir complicaciones, además de detectar efectos adversos y evaluar eficacia del tratamiento.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

Es importante señalar que una vez indicado y administrado la TRE se deberá realizar cada dos semanas, lo siguiente: toma de signos vitales, registro de efectos adversos, evaluación del dolor y gravedad de la enfermedad. Cada tres meses o antes en caso de identificar alteración de importancia, se recomienda toma de biometría hemática completa, perfil de lípidos, creatinina sérica, urea, examen general de orina o antes en caso de identificar alteración de importancia.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada, 2005

R

Se recomienda solicitar cada 12 meses. Ecocardiograma, resonancia magnética cerebral si el estudio basal fue anormal, audiometría, examen oftalmológico, evaluar calidad de vida y evaluación funcional neurológica.

D
Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005.

4.6 TIEMPO ESTIMADO DE RECUPERACIÓN Y DÍAS DE INCAPACIDAD CUANDO PROCEDA

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

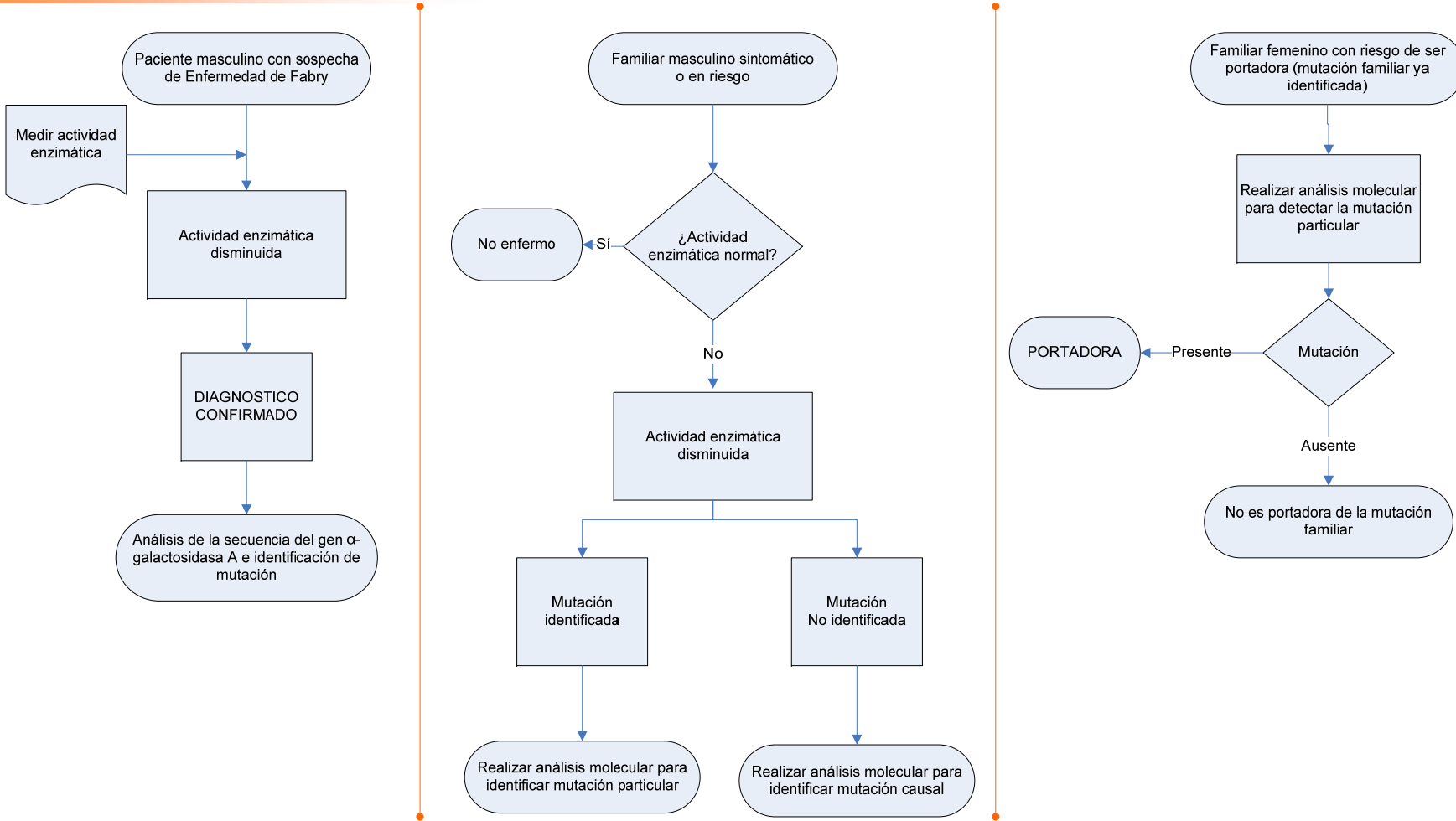
✓/R

Para determinar el período de incapacidad se debe tomar en cuenta el grado de discapacidad y gravedad de la enfermedad. La decisión requiere de una evaluación individual avalada por medicina del trabajo.

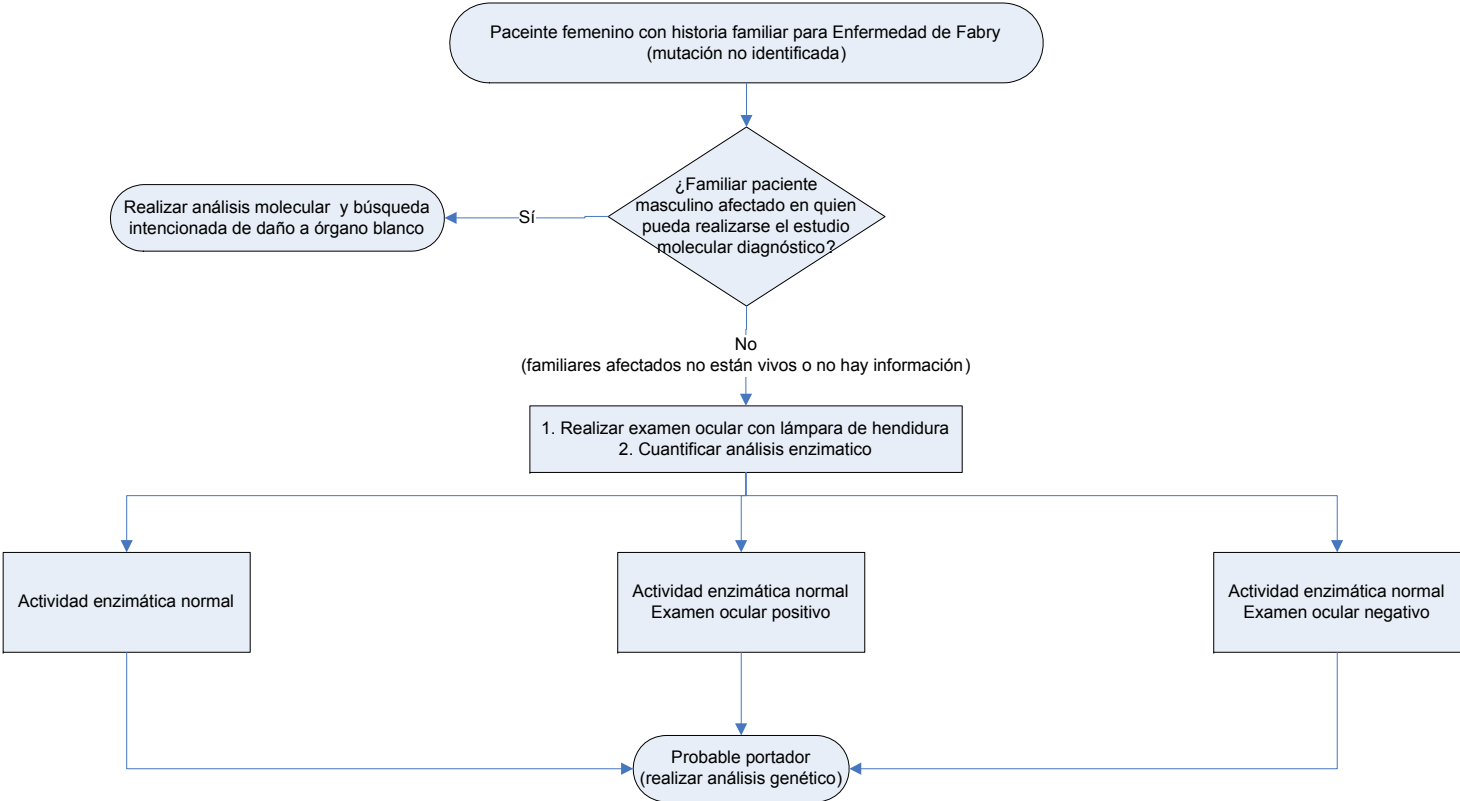
✓
Buena Práctica

ALGORITMOS

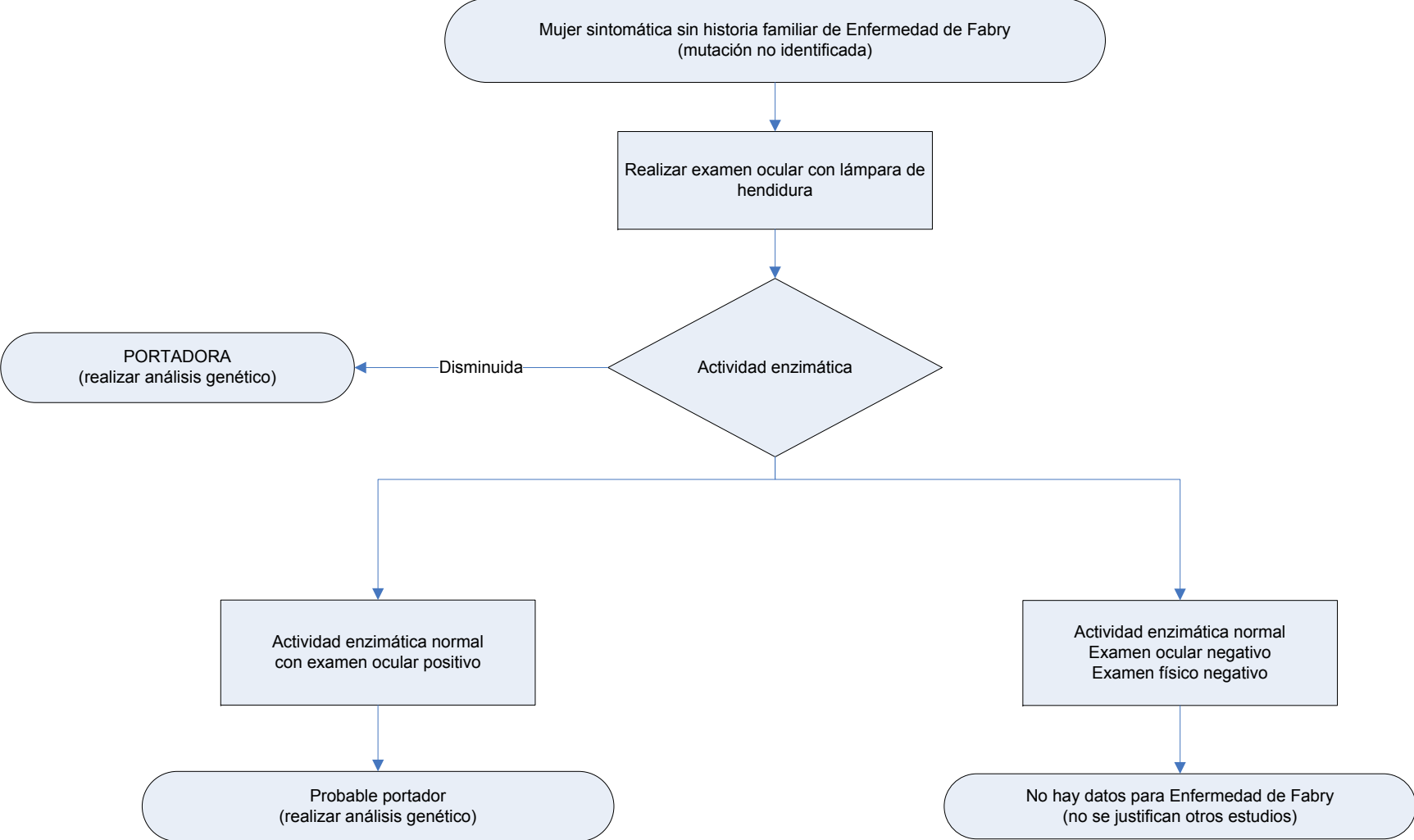
Algoritmo 1. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry



Algoritmo 2. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry



Algoritmo 3. Escenarios de diagnóstico genético en Enfermedad de Fabry



5. DEFINICIONES OPERATIVAS

Alelos: Formas alternativas del mismo gen. Si las secuencias de DNA en un *locus* dado (a menudo un gen o un marcador) varía entre diferentes cromosomas en la población, cada diferente versión es un alelo. Si hay dos alelos en un *locus* dado, el alelo que es menos común en la población es el alelo menor.

Codón: Para la síntesis o traducción de una proteína, un codón es un triplete ribonucleotídico en el RNA mensajero que es ensamblado por el anticodón de una molécula de RNA de transferencia acarreadora del aminoácido específico.

Codón de paro: UAA, UGA, UAG no codifican para aminoácido alguno, son la señal para la terminación de la traducción.

Codón de paro prematuro: Se genera, mediante una mutación puntual, alguno de los tripletes UAA, UGA, UAG sensores de la terminación de la traducción previo al fin de la secuencia proteica. Las proteínas truncadas son comúnmente inestables y rápidamente degradadas. Se anotan como X para representar el paro, por ejemplo G532X.

Expresividad variable: Característica de entidades que van de fenotipo atenuado a grave pasando por una gama de manifestaciones clínicas.

Fenotipo: Características observables en una célula, órgano o individuo. Éstas están sujetas a la información genética (genotipo) y a influencias ambientales.

Genoma: Grupo total de diferentes moléculas de DNA de un organelo, una célula o un organismo. El genoma humano está contenido en 46 cromosomas lineales (22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales XX o XY). Además del DNA mitocondrial que consiste en un cromosoma circular con múltiples copias en cada mitocondria.

Genotipo: Constitución genética de un individuo, sea en su totalidad o en un *locus* específico.

Gen: Secuencia de DNA genómico o mitocondrial que es transcrita a un RNA mensajero y traducida a una proteína.

Heredabilidad: Es la proporción de la variación fenotípica en un rasgo de la población, atribuible a la variación genotípica entre individuos. La variación entre individuos se puede deber a factores genéticos y/o ambientales. Los análisis de heredabilidad estiman las contribuciones relativas de las diferencias en factores genéticos y no-genéticos a la varianza fenotípica total en una población.

Herencia ligada al X: Patrón hereditario de una entidad donde el gen responsable de la misma se encuentra localizado en el cromosoma X.

Heterocigoto: Individuo que tiene dos alelos diferentes en un locus, comúnmente uno es normal y el otro anormal.

Hemicigoto: Individuo sin alelo para un locus por ejemplo todos los genes del cromosoma X o del Y de un varón XY están en copia única por lo que será hemicigoto para cada uno de esos genes; distinto a la mujer que contiene XX podrá denominarse homocigota o heterocigota para los genes del cromosoma X.

Homocigoto: Individuo que tiene dos alelos idénticos en un locus, pueden ser normales ambos o no serlo; suele describirse como homocigoto AA si tiene dos alelos que funcionan normalmente, u homocigoto aa cuando presenta dos alelos mutados.

Lyonización: Inactivación de uno de los cromosomas XX (paterno o materno) de la mujer y que ocurre de manera aleatoria desde el día 16 postfecundación. Las células hijas heredarán el mismo cromosoma X inactivo que la célula que les originó.

Inactivación Preferencial y efecto de Lyonización: Inactivación no aleatoria que por azar debería ser 50:50 (cromosoma materno:paterno) a un 30:70 o un 70:30 explicando el que una mujer portadora manifieste una enfermedad ligada al X, si el cromosoma X que porta el gen normal es inactivado de manera preferencial

Locus: (plural loci) es una localización cromosómica única que define la posición de un gen individual o una secuencia de DNA.

Marcador genético: es una variable de la secuencia de DNA que tiene un componente no variable que es suficientemente específico para localizarlo en un *locus* genómico único y un componente variable que es suficientemente heterogéneo para identificar diferencias entre individuos y entre cromosomas homólogos en un individuo. Los marcadores genéticos tienen un papel fundamental en el mapeo genético.

Mutación: Cambio o sustitución de un desoxiribonucleótido en la secuencia del DNA de un individuo.

Mutación Silenciosa: Debido a una redundancia en el código genético varios codones con diferencia en el tercer ribonucleótido codifican para el mismo aminoácido por lo que un cambio o mutación silenciosa del DNA no implicará cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína.

Mutación Puntual: Cambio en la secuencia del DNA en un solo nucleótido que origina el cambio de un aminoácido. Se anotan 482G>A o bien R117H, en el primer caso en el desoxinucleótido 482 una guanina es sustituida por una adenina y que ocasiona que en el codón 117 una Histidina (H) sustituya a una arginina (R).

Mutación que cambia el marco de lectura: Causada por la inserción o deleción de nucleótidos, en un número no múltiplo de 3 ocasionando que a partir de ella todos los codones se desfasen y, por ende en adelante, la secuencia de aminoácidos sea distinta. Uno de estos “nuevos” codones podría ser un codón de paro prematuro.

Mutación Sin Sentido: Cambio en la secuencia del DNA originando un codón de paro prematuro y por ello la terminación de la traducción y acortamiento de la proteína.

Penetrancia: Es la probabilidad de que un fenotipo esperado se exprese en una persona con un *genotipo* particular. Es completa o del 100% para una enfermedad cuando al tener un individuo el gen mutado la ha de expresar durante su vida. Es incompleta o baja para una enfermedad cuando el individuo tiene el gen mutado, lo transmite a parte de su descendencia, pero el mismo nunca expresa la enfermedad.

Polimorfismo: Implica que existen dos o más variantes genéticas en un *locus* designado. Un *locus* que es polimórfico tiene al menos dos alelos alternativos. Estrictamente, existencia de dos o más variantes (alelos, fenotipos, variantes de secuencia, variantes de estructura cromosómica) a frecuencias importantes en la población. Los usos más laxos entre genetistas moleculares incluyen 1) cualquier variante de secuencia que se encuentra en una frecuencia mayor a 1% en una población, 2) cualquier variante de secuencia no patogénica, prescindiendo de la frecuencia.

Portador: Se nombra así a la mujer que en uno de sus XX lleva un gen mutado para una entidad recesiva ligada al X. Igualmente de los padres de un hijo con padecimiento autosómico recesivo, quienes portan de manera obligada uno de los dos genes que tiene el hijo enfermo, aunque el término más utilizado es heterocigotos obligados.

Remoción de Intrones: Es el mecanismo mediante el cual se empalman los exones (secuencias codificantes) escindiendo a la vez los intrones (secuencias no codificantes) como parte del procesamiento del RNA mensajero.

Secuenciación: Proceso mediante el cual se describe la secuencia de nucleótidos de un gen o de un segmento del gen para detectar cambios o mutaciones.

6. ANEXOS

6.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

Se formularon preguntas clínicas concretas y estructuradas según el esquema paciente-intervención-comparación-resultado (PICO) sobre Diagnóstico, tratamiento y seguimiento en Enfermedad de Fabry.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC), a partir de las preguntas clínicas formuladas sobre Diagnóstico, tratamiento y seguimiento en Enfermedad de Fabry en las siguientes bases de datos: Fistera, Guidelines International Networks, Practice Guideline, National Guideline Clearinghouse, New Zealand Clinical Guidelines Group, Primary Care Clinical Practice Guidelines y Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

El grupo de trabajo selecciono las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés y español
2. Metodología de medicina basada en la evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente
5. Libre acceso

Ante la ausencia de guías de práctica clínica elaboradas con una metodología de medicina basada en evidencia, se seleccionaron documentos realizados por grupos de expertos del ámbito nacional e internacional:

1. Guía de Práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Primera Actualización Argentina, 2007
2. Guía Clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry. GETEF España, 2005
3. Guidelines for the diagnosis and management of Anderson-Fabry disease, National Specialist Commissioning Advisory Group, 2005
4. Fabry Disease: recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy in Canada, 2005
5. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy.
6. Fabry Disease in genetic counseling practice: recommendations of the National Society of Genetic Counselors, 2002

De estos documentos se tomaron gran parte de las recomendaciones. Para las recomendaciones no incluidas en las guías de referencia el proceso de búsqueda se llevo a cabo en Pubmed y Cochrane Library Plus utilizando los términos y palabras claves: "diagnosis and treatment" and "Fabry disease",

La búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados durante el período 2000 – 2009. Con respecto a estudios analíticos, descriptivos, revisiones narrativas, series y reporte de casos se seleccionaron a partir del año 1965. Sólo se eligieron artículos en idioma inglés y español.

En caso de controversia de la información y resultados reportados en los estudios, las diferencias se discutieron en consenso y se empleo el formato de juicio razonado para la formulación de recomendaciones. Se marcaron con el signo ✓ y recibieron la consideración de práctica recomendada u opinión basada en la experiencia clínica y alcanzada mediante consenso.

6.2. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster en Canadá. En palabras de Sackett, “la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales” (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero et al, 1996)

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006)

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R et al, 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se describe la escala de evidencia utilizada para calificar las evidencias y recomendaciones que se empleó en la elaboración de esta guía.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no	C. Directamente basada en evidencia categoría

experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

6.3. CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO I. CRITERIOS MAYORES Y MENORES DE DIAGNOSTICO CLÍNICO EN ENFERMEDAD DE FABRY

CRITERIOS MAYORES	
Hallazgos clínicos	Detalles
Historia Familiar o Enfermedad de Fabry	
Angioqueratomas	
Enfermedad Renal	Insuficiencia renal o proteinuria aislada
Córnea verticilata	
Acroparestesias	Manos y pies
Cardiomiopatía Hipertrófica	Espesor de la pared del Ventrículo Izquierdo (ya sea tabique o pared posterior) mayor de 13 mm. Medida obtenida por resonancia magnética, o ecocardiografía 2D. Hipertrofia ventricular Izquierda por electrocardiograma utilizando los criterios de Estes-Rohmhilt. La puntuación por ECG debe ser 5 o superior. El índice de masa del Ventrículo izquierdo, ya sea por Ecocardiograma o Resonancia magnética, debe estar por encima de límites normales para su género, por lo menos el 20%.
Otros criterios cardiológicos	Anormalidades en el llenado diastólico usando ecocardiograma bidimensional. La relación E/A debe ser mayor de 2, y el tiempo de desaceleración puede ser de 140 mseg o menor
Isquemia transitoria aguda prematura e infartos cerebrales simples o múltiples documentados por un neurólogo	No diabéticos ni hipertensos
CRITERIOS MENORES	
Disturbios gastrointestinales crónicos	Diarrea, dolor abdominal/calambres (no vómitos, náuseas
Hipohidrosis	
Intolerancia al calor	
Linfedema	
hipoacusia, tinitus	
Hipotensión postural	
Criterios cardiacos menores	Aumento del tamaño de aurícula izquierda en eco cardiografía bidimensional. En el eje largo paraesternal el tamaño de la aurícula izquierda puede ser mayor de 33 mm, y en el eje de cuatro cámaras puede ser mayor de 42 mm. Anormalidades de la conducción: bloqueo AV, segmento PR corto (en ausencia de síndrome de Wolf-Parkinson-White conocido), taquiarritmias ventriculares o atriales, bloqueo de rama izquierda Insuficiencia mitral o aórtica moderada en ausencia de otras anomalidades valvulares
Cambios inexplicables en la sustancia blanca por resonancia magnética	
Vértigo	
Ceguera monocular (neuropatía óptica isquémica	
Dolor articular (artralgias/artritis)	Indistinguibles de otras artritis

Fuente: Clarke LA, Clarke JTR, Sirrs S, et al. Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada. Revision November, 2005

CUADRO II. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

Angioqueratoma	Angioqueratomas adquiridos (de Fordyce, de Mibelli, circunscripta) Petequias secundarias a Meningitis Meningocócica (durante crisis Fabry) Telangiectasis hemorrágica hereditaria Enfermedad de Kanzaki Enfermedad de Schindler Gangliosidosis (GM1, GM2, Infantil tardía) Aspartilglucosaminuria Fucosidosis Sialidosis Beta manosidosis Galactosialidosis
Hipohidrosis	Displasia Ectodérmica Hipohidrótica
Dolor	Neuropatía (genéticas, adquiridas –diabética-) Con VSG ↑ Artritis Reumatoide y Juvenil, Fiebre Reumática, artritis, enfermedad de Raynaud. "Dolor del crecimiento" Eritromelalgia (eritemalgia) Esclerosis Múltiple Porfiria Intermitente Aguda Enfermedad de Kanzaki Fiebre Mediterránea Familiar
Síntomas Neurológicos	Esclerosis Múltiple Síndrome Anticuerpos Antifosfolípidos Vasculitis Cerebral (primaria o secundaria) Homocistinuria MELAS (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica)
Insuficiencia Renal	Causas de Insuficiencia renal temprana (Glomerulonefritis, Pielonefritis) Exposición a sílice
Enfermedad Cardíaca	Cardiomiopatía (hipertrófica y restrictiva) Insuficiencia cardíaca congestiva Enfermedad arterial coronaria
Gastrointestinal	Síndrome de colon irritable Insuficiencia Pancreática
Córnea Verticilata	Terapia crónica de Amiodarona o cloroquina

Fuentes:

Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. 2002
Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease. 2003

CUADRO III. ESCALA DE MAINZ (MSSI)

General			Neurológico		
Signo/síntoma	Rango	Puntos	Signo/ síntoma	Rango	Puntos
Facies típica	NO SI	0 1	Tinnitus	NO Medio Severo	0 1 2
Angioqueratoma	NO Algunos generalizados	0 1 2	Vértigo	NO Medio severo	0 1 2
Edema	NO SI	0 1	Acroparestesia	NO Ocasional crónico	0 1 2
Músculo esquelético	NO SI	0 1	Fiebre por crisis de dolor	NO SI	0 1

Córnea Verticilata	NO SI	0 1	Cerebrovascular	NO Lesiones isquémicas en RM/TC AIT, migraña paro	0 1 3 5
Diaforesis	Normal Hipo/hiper hidrosis Anhidrosis	0 1 2	depresión	NO SI	0 1
Dolor abdominal	NO SI	0 1	Fatiga	NO SI	0 1
Diarrea/ constipación	NO SI	0 1	Reducción de actividad	NO SI	0 1
Hemorroides	NO SI	0 1			
Pulmonar	NO SI	0 1			
Clasificación NYHA	NO Clase I Clase II Clase III Clase IV	0 1 2 3 4			
	PUNTAJE MAXIMO	18		PUNTAJE MAXIMO	20

Cardiovascular

Renal

Signo/síntoma	Rango	Puntos	Signo/ síntoma	Rango	Puntos
Cambios en el grosor del músculo cardiaco	NO	0	Evidencia de disfunción renal	NO	<0
	Engrosamiento septum	1		Proteinuria	4
	HVI en ECG	6 8		Disfunción tubular baja filtración	8
	Cardiomiopatía (menos de 15 mm)	12		glomerular y depuración de creatinina	12
	Cardiomiopatía (más de 15 mm)		Falla renal terminal (creatinina mas de 3.5mg/dl)	18	
			Díálisis		
Insuficiencia valvular	NO SI	0 1			
Anormalidades en ECG	NO SI	0 1			
Marcapasos	NO SI	0 1			
Hipertensión	NO SI	0 1			
	PUNTAJE MAXIMO	20		PUNTAJE MAXIMO	18

Este Índice se emplea para evaluar la severidad de la Enfermedad de Fabry, contempla manifestaciones generales, neurológicas, cardíacas y renales, clasificadas en 4 categorías, dando un puntaje máximo total de 76

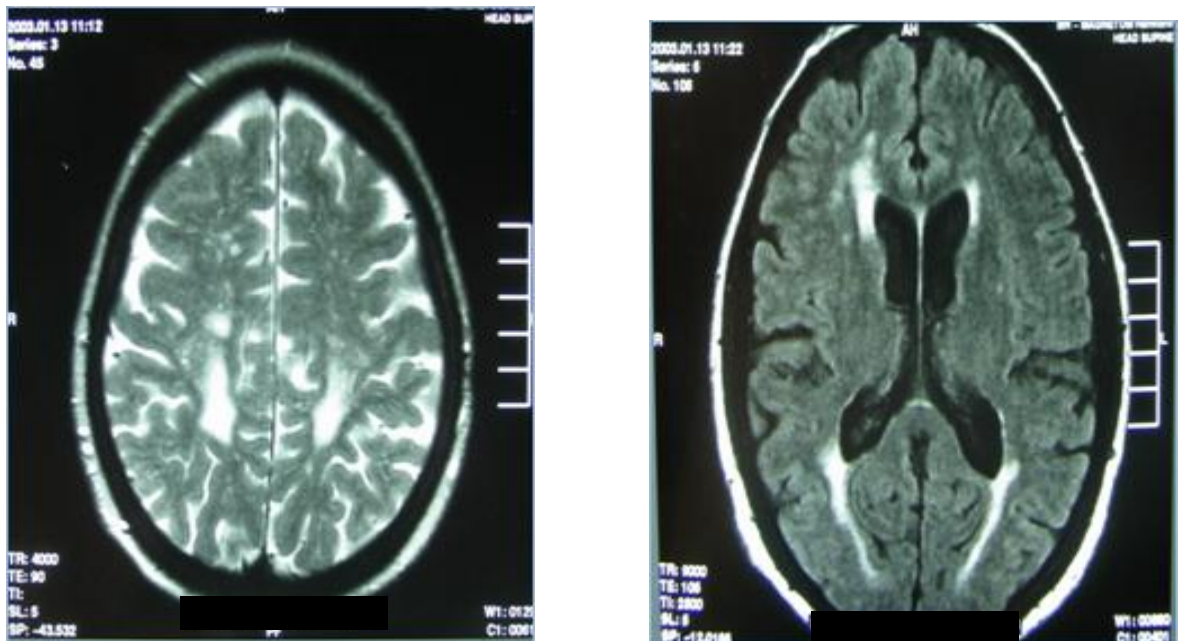
ECCG, electrocardiograma; RM, resonancia magnética, TC Tomografía computada; HVI hipertrofia de ventrículo izquierdo; AIT, ataque isquémico transitorio; NYHA, New York Heart Association. Limitación sobre la actividad física. Clase I, ninguna, actividad física ordinaria que no causa disnea, fatiga, palpitaciones o angina de pecho, pero muestra involucro cardíaco en el electrocardiograma, Clase II, leve, bienestar al reposo, pero la actividad física ordinaria provoca fatiga. Clase III, marcado, confortable al reposo, pero con menor actividad ordinaria por presencia de fatiga. Clase IV, incapacidad para cargar objetos, actividad física sin discomfort, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca o de angina. La actividad física incrementa las molestias, ataque isquémico transitorio.

Fuentes:

- 1.- Michael Beck. The Mainz Severity Score Index (MSSI): development and validation of a system for scoring the signs and symptoms of Fabry disease. Acta Paediatrica, 2006; Suppl 451: 43-46.
- 2.- Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, 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: 299-307.
- 3.- Connock M, Juarez-García A, Frew E, 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 Technology Assessment 2006; 10: No. 20.

FIGURAS

FIGURA 1. IMÁGENES TOPOGRÁFICAS

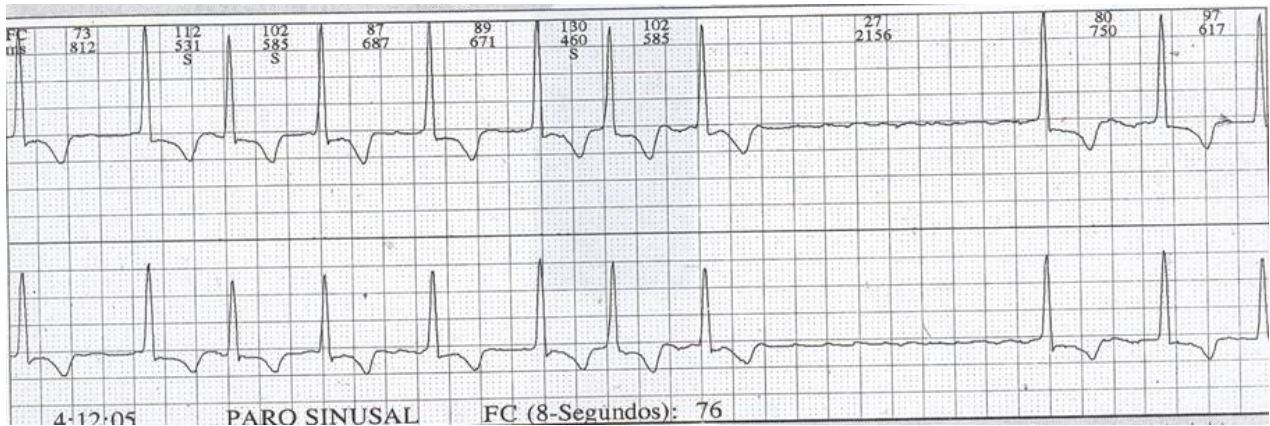


Imágenes otorgadas por Dra. Alejandra Florenzano García

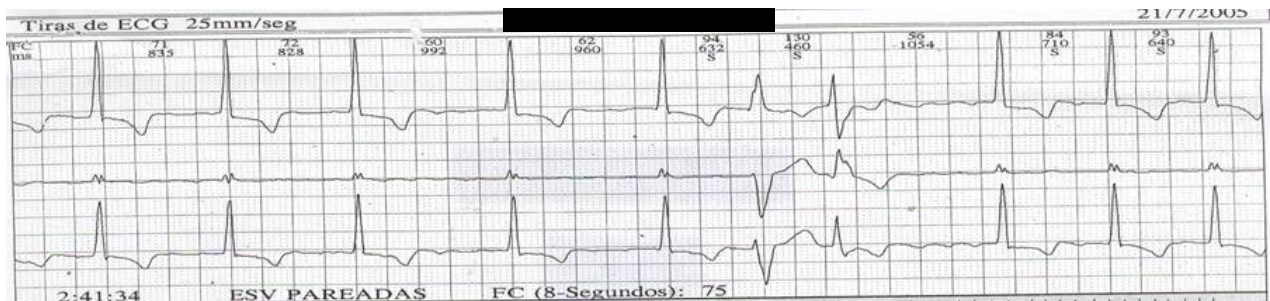
FIGURA 2. HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS



- Ritmo de base sinusal
- Bloqueo AV 2º grado Mobitz II



- Paros sinusales
- ↑ automatismo supraventricular



- Extrasístoles supraventriculares aisladas
- Episodios de taquicardia supraventricular

FIGURA 3. ANGIOQUERATOMA CORPORIS DIFUSO EN PACIENTE MASCULINO CON ENFERMEDAD DE FABRY.



Hallazgos: lesiones cutáneas telangiectásicas.
Fotografía otorgada por Dra. Alejandra Florenzano García

6.4. MEDICAMENTOS

CUADRO I. MEDICAMENTOS INDICADOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD DE FABRY

Clave	Principio Activo	Dosis recomendada	Presentación	Tiempo (período de uso)	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
5549	Agalsidasa Alfa	Infusión intravenosa. Niños y adolescentes entre 7 y 18 años de edad, adultos: 0.2 mg/kg de peso corporal, cada dos semanas.	Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Agalsidasa alfa 3.5mg Envase con frasco ampula con 3.5 ml (1 mg/ml).	1 año	Cefalea, eritema en el sitio de la infusión, náuseas, escalofríos, fiebre, dolor, fatiga. Reacciones idiosincrásicas a la infusión, si son reacciones agudas de carácter leve o moderado aplicar medidas oportunas y puede interrumpirse (de 5-10 min) hasta que remitan los síntomas. Reacciones de hipersensibilidad tipo alérgico y desarrollo de anticuerpos IgG a la proteína. En pacientes con insuficiencia renal no es preciso ajustar la dosis. Se dispone de pocos datos en relación con los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal; no se recomienda un ajuste de la dosis.	Actividad intracelular inhibida por: cloroquina, amiodarona, benoquina, gentamicina, no administrar concomitantemente	Hipersensibilidad

5546	Agalsidasa Beta	<p>Infusión intravenosa. Niños, adolescentes y adultos: 1 mg/kg de peso corporal, una vez cada 2 semanas. Administrar diluido en soluciones intravenosas de cloruro de sodio al 0.9%, envasadas en frascos de vidrio (dosis reconstituida del paciente en 500 ml). El ritmo de infusión inicial no debe ser mayor de 0.25 mg/min (15 mg/hora). El periodo total de la infusión no debe ser menor a 2 horas</p>	<p>Solución Inyectable. Cada frasco ampula contiene: Agalsidasa beta 35 mg. Envase con frasco ampula con polvo liofilizado</p>	1 año	<p>Náuseas, vómitos, edema, hipertensión, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, cefalea, temblor, mialgias, dolor en el lugar de inyección; habitualmente, dolor abdominal, bradicardia, taquicardia, palpitación, fatiga, obnubilación, parestesias, dolor neuropático, mareos, anemia, proteinuria, alteraciones visuales y anomalías en la secreción lagrimal, acúdenos, acné, prurito y erupción</p>	<p>Actividad intracelular inhibida por: cloroquina, amiodarona, benoquina, gentamicina, no administrar concomitantemente</p>	<p>Hipersensibilidad</p>
------	-----------------	---	--	-------	---	--	--------------------------

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Aerts JM, Groener JE, Kuiper J, Donker-Koopman WE, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *PNAS* 2008;105:2812-2817 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0712309105
2. Amartino H, Politei J, Cabrera G, Raskovsky V, Grupo argentino de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF). Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Fabry (1ª Parte). *Experiencia Médica* 2008; 26: 50-59
3. Ashton-Prolla P, Tong B, Shabbeer J, et al. Fabry disease: twenty-two novel mutations in the α -galactosidase A gene and genotype/phenotype correlations in severely and mildly affected hemizygotes and heterozygotes. *J Invest Med* 2000;48:227-235
4. Auray-Blais C, Millington DS, Young SP, Clarke JTR, Schiffmann R. Proposed high-risk screening protocol for Fabry disease in patients with renal and vascular disease. *J Inher Metab Dis* Published online: 26 January 2009
5. Banikazemi M, Ullman T, Desnick RJ. Gastrointestinal manifestations of Fabry disease: Clinical response to enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;85:255-259
6. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, et al.. Agalsidase-Beta Therapy for Advanced Fabry Disease. A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2007;146:77-86.
7. Beck M. Agalsidase alfa for the treatment of Fabry disease: new data on clinical efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* 2009; 9:255-261
8. Bennett RL, Hart KA, O'Rourke E, et al. Fabry Disease in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2002;11:121-146
9. Birklein F. Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Pædiatr Suppl* 2002;439:34-37.
10. Bishop D, Kornreich R, Desnick R. Structural organization of the human α -galactosidase gene. *Proc Natl Acad Sci* 1988;85:3903-3907
11. Brady RO. Gaucher and Fabry diseases: from understanding pathophysiology to rational therapies. *Acta Pædiatr Suppl* 2003;663:19-24
12. Brady RO. Lipid Storage Diseases: New Concepts. *Ann Intern Med* 1975;82:257-261
13. Breuning F, Weidemann F, Beer M, Eggert A, Krane V, Spindler M, Sandstede J, Strotmann J, Wanner C. Fabry disease: Diagnosis and treatment. *Kidney Int Suppl* 2003;63:S181-S185
14. Breuning F, Wanner C. Update on Fabry disease: kidney involvement, renal progression and enzyme replacement therapy Diagnosis and treatment. *J Nephrol* 2008;21:32-37
15. Cho ME, Kopp JB. Fabry disease in the era of enzyme replacement therapy: a renal perspective. *Pediatr Nephrol* 2004;19:583-593
16. Clarke JTR. Narrative Review: Fabry Disease. *Ann Intern Med* 2007;146:425-433.
17. Clarke LA, Clarke JTR, Sirrs S, et al. Fabry Disease: Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy in Canada. Revision November, 2005
18. Connock M, Juarez-Garcia A, Frew E, Mans A, Dretzke J, Fry-Smith A, Moore D. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of enzyme replacement therapies for Fabry's disease and mucopolysaccharidosis type 1. *Health Technology Assessment* 2006; 10:1-130
19. Consenso Mexicano de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de Enfermedades por Depósito Lisosomal. *Gac Méd Méx* 2008;144:1-24
20. Desnick RJ, Allen KY, Desnick SJ, Raman MK, Bernlohr RW, Krivit W. Fabry's disease: enzymatic diagnosis of hemizygotes and heterozygotes. alpha-galactosidase activities in plasma, serum, urine, and leukocytes. *J Lab Clin Med* 1973;81:157-71

21. Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al. Fabry Disease, an Under-Recognized Multisystemic Disorder: Expert Recommendations for Diagnosis, Management, and Enzyme Replacement Therapy. *Ann Intern Med.* 2003;138:338-346.
22. Desnick RJ, Joannou YA, Eng CM. A-galactosidasa A Deficiency: Fabry Disease. In: *The metabolic and molecular bases of inherited diseases.* Editors: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. ed. Mc Gaw-Hill, New York 2001
23. Desnick RJ, Ioannou AI, Eng CM:Galactosidase deficiency: Fabry disease; in Schriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, ed 7. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2741-2784
24. Eng CM, Guffon N, Wilcox W, et al. Safety and Efficacy of Recombinant Human α -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *N Engl J Med* 2001;345:9-16
25. Eng CM, Banikazemi M, Gordon E, et al. A phase $\frac{1}{2}$ Clinical Trial of Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetic, Substrate Clearance, and Safety Studies. *Am J Hum Genet* 2001;68:711-722
26. Eng CM, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: Baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:184-192
27. Fischer EG, Moore MJ, Lager DJ. Fabry disease: a morphologic study of 11 cases. *Modern Pathology* 2006;19:1295-1301
28. Grupo argentino de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry (Gadytef). Primera Actualización: Guía práctica para el estudio, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Revista de Nefrología, diálisis y trasplante* 2007; 27:159-170
29. Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Guía Clínica para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. 2ª Edición, Revisada y Adaptada, Mayo, 2005
30. Garman SC, Garboczi DN. Minireview: Structural basis of Fabry disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 2002;77:3-11
31. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, Long-Term Renal Stabilization After 54 Months of Agalsidase beta Therapy in Patients with Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1547-1557
32. GETEF. Grupo para el Estudio y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry. Guía Clínica para el estudio y tratamiento de la Enfermedad de Fabry, 2005
33. Gordon KE, Ludman MD, and Finley GA. Successful Treatment of Painful Crises of Fabry Disease With Low Dose Morphine. *Pediatr Neurol* 1995;12:250-251
34. Grupo de Consenso de Enfermedad de Fabry. Enfermedad de Fabry. *Gaceta Med Mex* 2008;144:3-9
35. Grünfeld JP. How to improve the early diagnosis of Fabry's disease? *Kidney International* 2003;64:1136-1137
36. Guffon N. Clinical presentation in female patients with Fabry Disease *J Med Genet* 2003;40:e38 <http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/40/4/e38>
37. Hauser AC, Lorenz M, Sunder-Plassmann G. The expanding clinical spectrum of Anderson-Fabry disease: a challenge to diagnosis in the novel era of enzyme replacement therapy. *J Intern Med* 2004;255:629-636
38. Herrero-Calvo JA. Enfermedad de Fabry: una forma de enfermedad renal crónica diagnosticable y tratable. *Nefrología* 2008;1:13-19
39. Hughes DA, Ramaswam U, Elliott P, Deegan P, Lee P, Waldek S, Apperley G, Cox T, Mehta AB. Guidelines for the Diagnosis and Management of Anderson-Fabry Disease, 2005
40. Hughes DA, Mehta AB Vascular complications of Fabry disease: enzyme replacement and other therapies. *Acta Pædiatrica* 2005;94:28-33
41. Kampmann C, Baehner FA, Whybra Bajbouj M, et al. The right ventricle in Fabry disease. *Acta Pædiatrica* 2005; 94(Suppl 447): 15-18
42. Kanekura T, Fukushige T, Kanda A, et al. Immunoelectron-microscopic detection of globotriaosylceramide accumulated in the skin of patients with Fabry disease- *Br J Dermatol* 2005; 153: 544-548
43. Kleinert J, Lorenz M, Hauser AC, Becherer A, Staudenherz A, Födinger M, Sunder-Plassmann G. Measurement of renal function in patients with Fabry disease. *Acta Pædiatrica* 2005; 94: 19-23

44. Laaksonen SM, Røyttä M, Jääskeläinen SK, Kantola I, Penttinen M, Falck B. Neuropathic symptoms and findings in women with Fabry disease. *Clinical Neurophysiology* 2008;119: 1365–1372
45. Laney DA, Fernhoff PM. Diagnosis of Fabry Disease via Analysis of Family History. *J Genet Counsel* 2008;17:79–83
46. Lidove O, Klein I, Lelièvre JL, et al. Imaging Features of Fabry Disease. *AJR* 2006;186:1184–1191
47. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, . Elliott PM. Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J* 2007; 28: 1228–1235
48. Linhart A, Magage S, Palecek T, Bultas J. Cardiac involvement in Fabry disease *Acta Pædiatr* 2002;15(Suppl 439):15-20
49. Linthorst GE, Folman CC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Blood group does not correlate with disease severity in patients with Fabry disease (α - galactosidase A deficiency). *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:324–326
50. Linthorst GE, Hollak CEM, Donker-Koopman WE, Strijland A, Aerts JMFG. Enzyme therapy for Fabry disease: Neutralizing antibodies toward agalsidase alpha and beta. *Kidney Int* 2004;66:1589–1595
51. Linthorst GE, Vedder AC, Aerts JMFG, Hollak CEM. Screening for Fabry disease using whole blood spots fails to identify one-third of female carriers. *Clinica Chimica Acta* 353 (2005) 201–203
52. Linthorst GE, Vedder AC, Ormel EE, Aerts JMFG, Hollak CEM. Home treatment for Fabry disease: practice guidelines based on 3 years experience in The Netherlands. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:355–360
53. MacDermot J, MacDermot JD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001;429:121–125
54. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. *J Med Genet* 2001;38:750–760
55. 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
56. Manger B, Mengel E, Schaefer RM. Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. *Clin Rheumatol* 2007;26:335-41
57. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*. 1999 Jan 20;281(3):249-54
58. Mendióroz M, Fernández-Cadenas I, Montaner J. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Fabry. *Rev Neurol* 2006;43:739-45
59. Metha A, Ginsberg L. Natural history of the cerebrovascular complications of Fabry disease. *Acta Pædiatrica*, 2005;94(Suppl 447):24–27
60. Metha A. New developments in the management of Anderson-Fabry Disease. *Q J Med* 2002; 95:647–653
61. Metha A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 236–242
62. Meschia JF, Brott TG, Brown RD. Genetics of Cerebrovascular Disorders. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:122-132
63. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1628–1635
64. Mills K, Vellodi A, Morris P, et al. Monitoring the clinical and biochemical response to enzyme replacement therapy in three children with Fabry disease. *Eur J Pediatr* 2004;163: 595–603
65. Orssaud C, Dufier JL, Germain DP. Ocular manifestations in Fabry Disease: a survey of 32 hemizygous male patients. *Ophthalmic Genetics* 2003;24:129-139
66. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:327-336
67. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22: 1920–1925

68. Pereira FS, Jardim LB, Netto CB, et al. Genomic analysis of Brazilian patients with Fabry disease. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40:1599-1604
69. Peters FJP, Vermeulen A, Kho TL. Anderson-Fabry's disease: α -galactosidase deficiency. *Lancet* 2001;357: 138-140
70. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-1984
71. Reyes-Rosano MA, Figuera LE, Lomelí-Torres AM, et al. Consenso de Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento Enfermedad de Fabry. Centro de Excelencia Enfermedades Lisosomales-México.
72. Ries M, Gupta S, Moore DF, et al. Fabry Disease. *Pediatrics* 2005;115: e344-e355 URL: www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1678
73. Ries M, Clarke JTR, Whybra C, et al. Enzyme-Replacement Therapy With Agalsidase Alfa in Children With Fabry Disease. *Pediatrics* 2006;118:924-932 <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/3/924>
74. Ries M, Kim HJ, Zalewski CK, et al. Neuropathic and cerebrovascular correlates of hearing loss in Fabry disease. *Brain*. 2007; 130:143-150.
75. Rolfs A, Böttcher T, Zschiesche M, et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 1794-96
76. Rowe JW, Gilliam JI, Wartin TA. Intestinal manifestations of Fabry's Disease. *Ann Intern Med* 1974;81:628-631.
77. Schaefer E, Metha A, Gal A. Genotype and phenotype in Fabry disease: analysis of the Fabry Outcome Survey. *Acta Pædiatrica* 2005;94:87-92
78. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58:259-263
79. Shah JS, Elliott PM. Fabry disease and the heart: an overview of the natural history and the effect of enzyme replacement therapy. *Acta Pædiatrica* 2005;94(Suppl 447): 11-14
80. Shah JS, Hughes DA, Huges DA, et al. Prevalence and Clinical Significance of Cardiac Arrhythmia in Anderson-Fabry Disease. *Am J Cardiol* 2005;96:842- 846
81. Schiffmann R, Murray G, Treco D, et al. Infusion of α -galactosidase A reduces tissue globotriaosylceramide storage in patients with Fabry Disease. *PNAS* 2000;97:365-370
82. Schiffmann R, Kopp J, Austin H, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2743-2749
83. Schiffmann R, Scott LJC. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Pædiatr Suppl* 2002;439:48-52
84. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. *Muscle Nerve* 2003;28:703-10.
85. Schiffmann R, Askari H, Timmons M, et al. Weekly Enzyme Replacement Therapy May Slow Decline of Renal Function in Patients with Fabry Disease Who Are on Long-Term Biweekly Dosing. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1576-1583
86. Scottish Intercollegiate Guidelines Network SIGN 103. Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008 disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
87. Sessa S, Meroni M, Battini G, et al. Evolution of renal pathology in Fabry disease. *Acta Pædiatr Suppl* 2003;443:6-8
88. Sessa A, Toson A, Nebuloni M, et al. Renal ultrastructural findings in Anderson-Fabry disease. *J Nephrol* 2002; 15: 109-12
89. Siampoulos K. Fabry disease: Kidney involvement and enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2004;65:744-753
90. Spada M, Pagliardini S, Yasuda M, et al. High Incidence of Later-Onset Fabry Disease Revealed by Newborn Screening. *Am. J. Hum. Genet.* 2006;79:31-40

91. Spinelli L, Pisani A, Sabbatinib M, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase β improves cardiac involvement in Fabry's disease. *Clin Genet* 2004; 66:158–165
92. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric Therapy and Fabry Nephropathy: Sustained Reduction of Proteinuria in Patients Receiving Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase- β . *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2609–2617
93. Thurberg BL, Byers HR, Granter SR, et al. Monitoring the 3-Year Efficacy of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease by Repeated Skin Biopsies. *J Invest Dermatol* 2004;122:900–908
94. Tsambaos D, Chron E, Manolis AS, et al. Enzyme Replacement Therapy in Severe Fabry Disease with Renal Failure: A 1-year Follow-up. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 389–392
95. Utsumi K, Mitsuhashi F, Asahi K, et al Enzyme replacement therapy for Fabry disease: Morphologic and histochemical changes in the urinary sediments. *Clin Chem* 2005;360:103-107
96. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S et al. Long -Term Effects of Enzyme Replacement Therapy on Fabry Cardiomyopathy. Evidence for a Better Outcome With Early Treatment. *Circulation*. 2009;119:524-529
97. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, 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: 299–307
98. Wilcox W, Wanner C, Eng C, Germain DP, Martins AM. Fabry Registry The Fabry Registry Aggregate Data Annual Report. *Fabry RADAR* 2007,
99. Wilcox W, Banikazemi M, Guffon N, Waldek S, Lee S, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2004;75:65–74
100. Wraith JE, Tylki-Szimanska A, Guffon N, 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;152:563-70
101. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet* 2008; 372:1427-1435

8. AGRADECIMIENTOS

El grupo de trabajo manifiesta su sincero agradecimiento a quienes hicieron posible la elaboración de esta guía, así como a todos aquellos que contribuyeron en la planeación, la movilización de los profesionales de salud, la organización de las reuniones y talleres, la integración del grupo de trabajo, la realización del protocolo de búsqueda y la concepción del documento.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

NOMBRE

Sr. Carlos Hernández Bautista

Lic. Cecilia Esquivel González

CARGO/ADSCRIPCIÓN

Mensajería

División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

Edición

División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE
(Comisionada UMAE HE CMN La Raza)

9. COMITÉ ACADÉMICO

Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad/ CUMAE
División de Excelencia Clínica
Instituto Mexicano del Seguro Social/ IMSS

Dr. Mario Madrazo Navarro	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Rodolfo de Jesús Castaño Guerra	Encargado del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Carlos Martínez Murillo	Coordinador de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Sonia P. de Santillana Hernández	Comisionada a la División de Excelencia Clínica
Dr. Gonzalo Pol Kippes	Comisionado a la División de Excelencia Clínica
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO

DIRECTORIO SECTORIAL Y DIRECTORIO INSTITUCIONAL

Secretaría de Salud

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social / IMSS

Mtro. Daniel Karam Toumeh
Director General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado / ISSSTE

Lic. Miguel Ángel Yunes Linares
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia / DIF

Lic. María Cecilia Landerreche Gómez Morin
Titular del organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos / PEMEX

Dr. Jesús Federico Reyes Heróles González Garza
Director General

Secretaría de Marina

Almirante Mariano Francisco Saynez Mendoza
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

General Guillermo Galván Galván
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Enrique Ruelas Barajas
Secretario del Consejo de Salubridad General

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Santiago Echevarría Zuno
Director de Prestaciones Médicas

Dr. Fernando José Sandoval Castellanos
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Mario Madrazo Navarro
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Dra. Leticia Aguilar Sánchez
Coordinadora de Áreas Médicas

11. COMITÉ NACIONAL GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez Subsecretaria de Innovación y Calidad	Presidenta
Dr. Mauricio Hernández Ávila Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud	Titular
Dr. Julio Sotelo Morales Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Titular
Mtro. Salomón Chertorivski Woldenberg Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Titular
Dr. Jorge Manuel Sánchez González Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Titular
Dr. Octavio Amancio Chassin Representante del Consejo de Salubridad General	Titular
Gral. Bgda. M.C. Efrén Alberto Pichardo Reyes Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Titular
Contra Almirante SSN MC Miguel Ángel López Campos Director General Adjunto Interino de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina, Armada de México	Titular
Dr. Santiago Echevarría Zuno Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Titular
Dr. Carlos Tena Tamayo Director General Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Titular
Dr. Víctor Manuel Vázquez Zárate Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Titular
Lic. Ma. Cecilia Amerena Serna Directora General de Rehabilitación y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Titular
Dr. Germán Enrique Fajardo Dolci Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Titular
Dr. Jorge E. Valdez García Director General de Calidad y Educación en Salud	Titular
Dr. Francisco Garrido Latorre Director General de Evaluación del Desempeño	Titular
Dra. Gabriela Villarreal Levy Directora General de Información en Salud	Titular
M. en A. María Luisa González Rétiz Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Titular y suplente del presidente
Dr. Franklin Libenson Violante Secretaria de Salud y Directora General del Instituto de Salud del Estado de México	Titular 2008-2009
Dr. Luis Felipe Graham Zapata Secretario de Salud del Estado de Tabasco	Titular 2008-2009
Dr. Juan Guillermo Mansur Arzola Secretario de Salud y Director General del OPD de Servicios de Salud de Tamaulipas	Titular 2008-2009
Dr. Manuel H. Ruiz de Chávez Guerrero Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Titular
Dr. Jorge Elías Dib Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Titular
Act. Cuauhtémoc Valdés Olmedo Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Juan Víctor Manuel Lara Vélez Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, AC	Asesor Permanente
Mtro. Rubén Hernández Centeno Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales	Asesor Permanente
Dr. Roberto Simon Sauma Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Luis Miguel Vidal Pineda Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud, A.C.	Asesor Permanente
Dr. Esteban Hernández San Román Director de Evaluación de Tecnologías en Salud del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Secretario Técnico