

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento
en Enfermedad de Fabry

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catalogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-165-09

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

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

GPC

Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento en Enfermedad de Fabry ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La Enfermedad de Fabry es un trastorno hereditario 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.

DIAGNÓSTICO

Importancia de una evaluación clínica integral y oportuna

- 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.
- 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. Entre la tercera y cuarta década de la vida, se pueden observar manifestaciones renales, cardiovasculares y en sistema nervioso central.
- La evaluación de un paciente con Enfermedad de Fabry requiere de la participación coordinada de un equipo multidisciplinario 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.
- Los pacientes generalmente se dividen en dos grupos principales, con base en la ausencia o presencia de actividad residual de α -Gal A. Se ha descrito una variante clásica, una variante cardíaca, una variante renal y formas atípicas.
- En la variante clásica hay participación multisistémica, de comienzo en la infancia, y afectación orgánica severa en la tercera o cuarta década de la vida. La cardiopatía, enfermedad vascular cerebral y principalmente la afección renal condicionan el pronóstico.
- 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 tardía. Es muy importante hacer un diagnóstico temprano de la enfermedad debido a que el daño a los sistemas orgánicos es progresivo

- Existen formas incompletas con deficiencia enzimática parcial, de comienzo tardío, con afectación cardíaca y renal, y ausencia de otras manifestaciones clínicas clásicas.
- La variante clásica de la enfermedad de Fabry se presenta en los homocigotos (varones) y algunos heterocigotos (mujeres). Presenta afectación multisistémica y tiene como consecuencia reducción de la esperanza de vida.
- La edad de presentación de los diferentes signos y síntomas suele ser más temprana en el sexo masculino (homocigotos) que en el femenino (heterocigotos).
- 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.
- 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.
- Otros datos clínicos tempranos de inicio en la niñez son fiebre de origen oscuro, alteraciones osteoarticulares y proteinuria.
- 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.
- 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 tienen una estrecha relación con el pronóstico.
- 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.
- Se sugiere investigar 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.
- 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 y cefalea.
- El dolor neuropático es un hallazgo clínico de gran relevancia en el paciente con Enfermedad de Fabry y constituye una importante causa de discapacidad, ausentismo laboral en población adulta y de hospitalización en la edad pediátrica. Es típico que el dolor, de gran intensidad, aparezca de forma paroxística en las extremidades inferiores para después generalizarse, denominándose "crisis de Fabry", la cual se acompaña con relativa de fiebre y aumento de la velocidad de sedimentación globular
- Las manifestaciones neurológicas tardías incluyen: déficit de la vasorreactividad cerebral, síncope, hipotensión ortostática, enfermedad vascular cerebral (isquemia transitoria o infarto), infartos lacunares o de la sustancia blanca.

- La primer manifestación de 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.
- Un grupo de pacientes no presenta síntomas cardinales de la enfermedad (angioqueratomas, opacidades corneales, acroparestesias). Sin embargo, presentan cardiomegalia o miocardiopatía, denominándose “variante cardíaca”. 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.
- Las manifestaciones cardíacas incluyen hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad valvular (especialmente insuficiencia mitral), dilatación de aorta ascendente, enfermedad coronaria y anormalidad en la conducción, que pueden producir insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias e infarto al miocardio.
- Las manifestaciones cardiovasculares presentes de forma temprana, antes de los 35 años, incluyen: trastornos de la conducción, bradicardia, intervalo PR corto y bloqueos.
- 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.
- 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.
- 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).
- 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.
- 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.
- Las opacidades corneales comienzan con un patrón difuso y progresan hasta adquirir un patrón “radiado”. Se encuentran de forma casi universal en los homocigotos con la forma clásica de la enfermedad y en una alta proporción de las mujeres heterocigotos. Dichas lesiones no afectan la visión y se deben investigar mediante microscopía con lámpara de hendidura.
- 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.
- 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.
- 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 témporo-mandibular.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- 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 mutacional del gen 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 homocigotos 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. Se recomienda hacer el análisis enzimático para los hombres en riesgo.
- 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 cardiaco). El análisis mutacional es la manera definitiva de identificar a las mujeres portadoras. Se recomienda la evaluación oftalmológica, el análisis enzimático y el estudio genético de la mutación para potenciales portadoras.
- 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
- La actividad enzimática no es útil para determinar el estatus 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.
- Una vez confirmado el diagnóstico, es fundamental documentar: edad al diagnóstico, edad de inicio de los signos y síntomas, etnia de procedencia y árbol genealógico
- 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.
- 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.
- El médico experto debe evaluar de forma individualizada, la solicitud de los siguientes estudios de imagen: resonancia magnética convencional (secuencias T1-T2), angiografía 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.
- Los hallazgos presentes en el examen de orina se caracterizan por: 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 túbulo contorneado distales.
- Para evaluar la función renal se debe realizar búsqueda intencionada de microalbuminuria persistente, proteinuria, disminución del filtrado glomerular e insuficiencia renal crónica.
- 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.

- Dado que la afección renal en los pacientes con Enfermedad de Fabry es un factor que limita la supervivencia, se recomienda evaluar la tasa de filtración glomerular. En la edad pediátrica puede emplearse la fórmula de Schwartz.
- Se sugiere solicitar ultrasonido renal para evaluar cambios morfológicos previo al inicio de terapia de sustitución enzimática (TRE).
- 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. La interpretación de la biopsia renal requiere de microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia.
- 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 radioisótopos de reposo y esfuerzo.
- En el caso en que el estudio de perfusión miocárdica resulte anormal, es de utilidad solicitar tomografía coronaria de múltiples cortes o cinecoronariografía.
- 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 cardíaca como expresión de disautonomía.
- En los casos de pre-excitación, taquicardias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y arritmias ventriculares malignas se sugiere realizar estudio electrofisiológico.
- La biopsia de piel requiere análisis por microscopía de luz y técnica de inmunocitoquímica.
- 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.
- Ante la evidencia de trastornos de audición, se recomienda realizar examen otorrinolaringológico completo y rastreo auditivo con emisiones otoacústicas.
- Si las emisiones otoacústicas están ausentes, se debe considerar el examen audiológico, audiometría tonal, logaudiometría, acufenometría, timpanometría, impedanciometría, potenciales evocados auditivos y electronistagmografía.

ASPECTOS GENÉTICOS

- La enfermedad de Fabry es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, 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.
- 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.

- Los padres afectados por la enfermedad no transmitirán el gen defectuoso a ninguno de sus hijos (no se presenta transmisión varón-varón) pero sí a todas sus hijas.
- 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)
- Las mujeres portadoras, quienes algunas veces presentan manifestaciones clínicas de la enfermedad, tienen una posibilidad del 50% de transmitir el gen defectuoso a sus hijos o hijas.
- Las mujeres pueden tener manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Fabry, que se pueden explicar por el fenómeno de lionización, que es la inactivación al azar de uno de los cromosomas X que ocurre en todas las mujeres. Si el gen afectado se encuentra en el cromosoma X activo, entonces la mujer podrá presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad.
- Debido a la lionización del cromosoma X, algunos heterocigotos presentan Enfermedad de Fabry leve, moderada o clásica.
- 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.
- El árbol genealógico debe ser realizado en cada paciente que presenta Enfermedad de Fabry, por un médico o enfermera con experiencia en consejo genético. El acceso a los servicios de genética debe estar disponible. Se sugiere obtenerse consentimiento informado por escrito previo a la toma de muestras de cualquier estudio genético. La confidencialidad entre los miembros de la familia debe mantenerse en todo momento.
- Se debe investigar los familiares susceptibles de padecer la enfermedad, ofreciéndoles la realización de un estudio clínico, bioquímico y molecular, así como la posibilidad de efectuarse un diagnóstico prenatal si procediese.
- Las mutaciones causantes de la Enfermedad de Fabry, en su mayoría son exclusivas para cada familia. Se reportan mutaciones de novo, por lo que el no tener historia familiar, no descarta el diagnóstico de Fabry. La correlación genotipo:fenotipo es limitada y no es posible predecir la severidad o progresión de la entidad o el tipo de órganos involucrados, a partir de las mutaciones.
- 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.
- El diagnóstico prenatal para Enfermedad de Fabry requiere como primer paso determinar el sexo del feto. Los varones homocigotos pueden ser identificados antes de nacer haciendo ensayos para establecer un fenotipo XY y mediante la determinación de la actividad de la α -Gal A.
- En los fetos masculinos en riesgo, con mutación ya identificada en la familia, se debe realizar estudio enzimático o análisis del DNA en las vellosidades coriónicas (entre la novena y décima semana de gestación), o en cultivo de amniocitos. Si la mutación familiar se conoce, es factible también realizar el diagnóstico preimplantación.
- 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.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

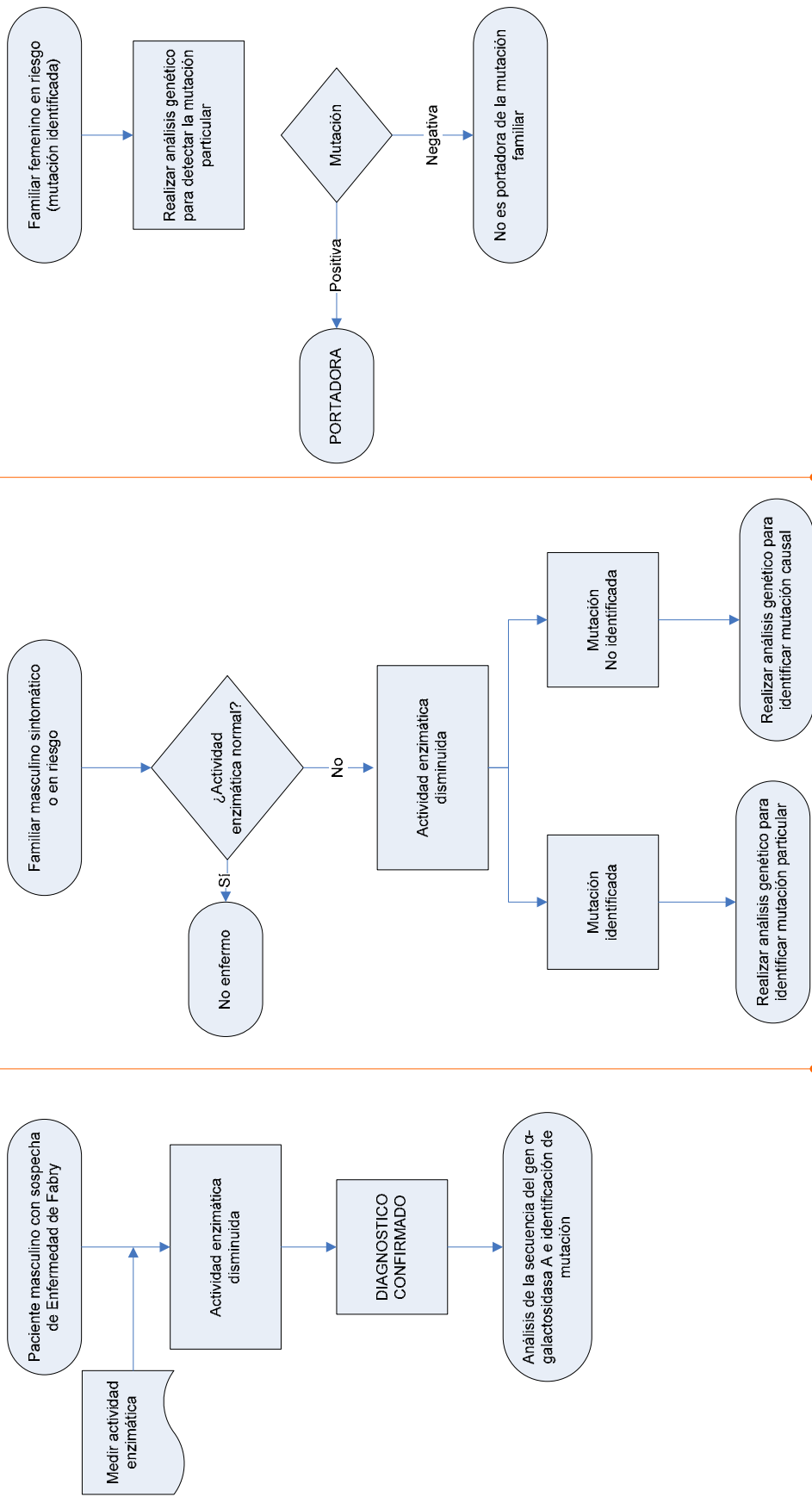
- La administración de terapia de reemplazo enzimática (TRE) en pacientes sintomáticos con Enfermedad de Fabry, para prevenir el daño a largo plazo y los síntomas, produce efectos benéficos sobre el dolor, función cardiovascular y en la función neurosensible del paciente. La función renal, evaluada mediante la tasa de filtración glomerular, se estabiliza posterior a la administración de la TRE durante un período de 6 meses. Existe evidencia de que la administración de TRE reduce el depósito de GL-3 en miocitos cardíacos.
- 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.
- 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.
- 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 administración de agalsidasa beta en pacientes con Enfermedad de Fabry, ha mostrado eficacia para reducir 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]).
- La dosis recomendada de agalsidasa beta es de 1 mg/kg de peso cada dos semanas.
- 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. Se recomienda la administración de premedicación con antihistamínicos, analgésicos y esteroides
- 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.
- 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) ($p<0.001$).
- 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.
- Se recomienda administrar una dosis de 0.2 mg/kg de peso de agalsidasa alfa 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.

- 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. 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
- 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
- Las reacciones post-infusión de agalsidasa beta generalmente son leves y tolerables (fiebre, náusea, cefalea, calosfrío y congestión nasal). Se observan entre la quinta y séptima infusión, coincidiendo con la seroconversión.
- 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 severidad 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 angioedema) 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 cardiópatas), 4. Hidrocortisona 100 mg inyectable y 5. Detener infusión si los síntomas aumentan en severidad 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.
- 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
- 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 registro 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.
- En pacientes en quienes se documenta seroconversión, se ha observado 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.
- 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.
- 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

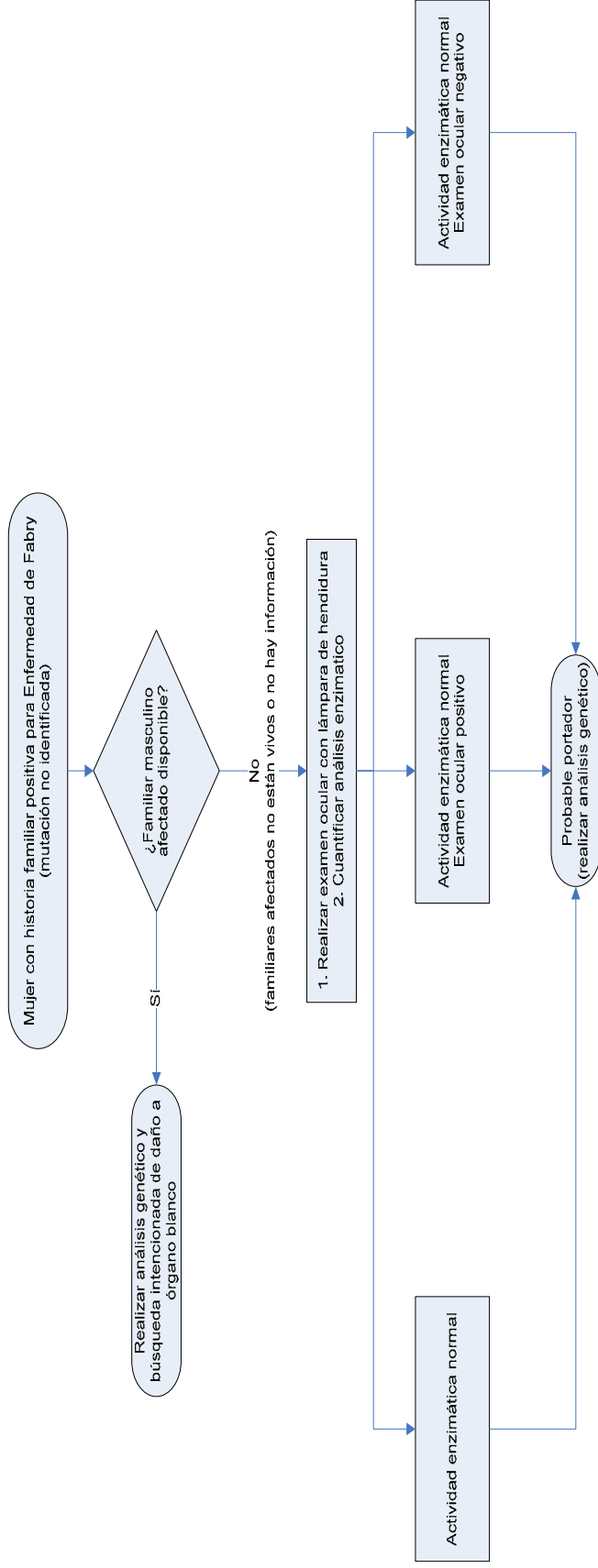
- La evidencia es consistente con relación a que la administración de TRE es segura y efectiva para reducir el nivel plasmático y urinario de GL-3, mantener estable la función renal, y eliminar el depósito de GL-3 en el endotelio vascular renal. Otros estudios han documentado reducción del dolor neuropático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

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

