



# PROPUESTA PARA LA EVALUACIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO HOSPITALARIO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

## Patología:

Déficit de alfa-galactosidasa A (Enfermedad de Fabry)

## Equipo multidisciplinario:

Servicios de Nefrología, Cardiología, Neurología, Medicina Interna, Pediatría, Oftalmología, Farmacia y Análisis clínicos (consulta de Asesoría genética)

## Autor:

Iván Gilberto Arenas Moncaleano

## Colaboradores:

María Sara Castaño Rodríguez, Alberto Galiana Ivars, Moisés de Vicente Collado, María Maiques Camarero, Clara Piqueras Romero, Ricardo Quiroz Zamorano y Francisco Rodríguez Argente



© 2023 Iván Gilberto Arenas Moncaleano  
© 2023 Treelogy Medical Marketing S.L

ISBN: 978-84-09-54318-2

Impreso y encuadernado por Artes Gráficas Rupem S.L

Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma. Esta obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios del autor y sus colaboradores. Se recuerda que cualquier producto farmacéutico mencionado en la misma deberá ser estrictamente prescrito y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.



- ▣ *Fecha de elaboración: 15 de junio de 2021*
- ▣ *Fecha de primera revisión: 1 de diciembre de 2022*
- ▣ *Próxima revisión: 1 de diciembre de 2023*



**Autor:** Dr. Iván Gilberto Arenas Moncaleano

#### ▣ **Colaboradores:**

- Dra. María Sara Castaño Rodríguez
- Dr. Alberto Galiana Ivars
- Dr. Moisés de Vicente Collado
- Dr. Francisco Rodríguez Argente
- Dr. Ricardo Quiroz Zamorano
- Dra. María Maiques Camarero
- Lda. Clara Piqueras Romero

#### ▣ **Revisores:**

- Dr. Alberto Ortiz Arduán. *Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*
- Dr. Juan Manuel Politei. *Consulta de Neurología. Laboratorio de Neuroquímica Dr. Néstor Chamoles - Fundación para el estudio de las enfermedades neurometabólicas. Buenos Aires, Argentina.*
- Dr. Roberto Barriales Villa. *Unidad de Cardiopatías familiares. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).*
- Dra. María Ángeles Goicoechea Diezhandino. *Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.*



#### **Método de elaboración:**

Inicialmente el autor principal ha elaborado un documento base abordando todos sus contenidos. Posteriormente, tras reuniones sucesivas, se ha revisado, modificado y actualizado algún aspecto, según las indicaciones de los especialistas integrantes del equipo multidisciplinario, referidos como colaboradores. Posteriormente, el documento ha sido revisado por el grupo de expertos citados como revisores.

Se programarán reuniones anuales para actualizar sus contenidos y proponer estrategias de mejora. La revisión actual incluye 150 artículos.



#### **Justificación:**

El presente documento ha sido desarrollado con la finalidad de servir como guía de consulta sobre la enfermedad de Fabry (EF), para facilitar el abordaje, optimizar la terapia cuando se indique y homogeneizar el plan de seguimiento de los pacientes diagnosticados de EF, dentro del modelo sanitario español (mayoritariamente público) y en nuestro caso, ajustado a los recursos disponibles en un hospital de media complejidad "Cluster 2+" ubicado en Talavera de la Reina. El documento podría servir como punto de partida o de integración para hospitales de características similares, que consideren adoptar modelos de atención multidisciplinaria y coordinada, para abordar esta u otras patologías con características multisistémicas complejas.

Desde la creación de la unidad multidisciplinaria y este documento marco se han diagnosticado en nuestra área de salud dos familias afectadas por la EF cuando previamente no se había identificado históricamente ninguna, demostrando la utilidad de la protocolización y la sensibilización del personal médico en esta enfermedad minoritaria.

## **El equipo multidisciplinario del Hospital General Nuestra Señora del Prado (HGUNSP) de Talavera de la Reina, para el estudio y seguimiento de la enfermedad de Fabry:**

- Dr. Iván Gilberto Arenas Moncaleano. *Nefrólogo. Coordinador Sección de Nefrología e Hipertensión, Consultor de enfermedades glomerulares, sistémicas y hereditarias del HGUNSP.*
- Dra. María Sara Castaño Rodríguez. *Cardióloga. F.E.A. Servicio de Cardiología HGUNSP.*
- Dr. Alberto Galiana Ivars. *Neurólogo. F.E.A. Servicio de Neurología HGUNSP.*
- Dr. Moisés de Vicente Collado. *Médico internista. Jefe de servicio Medicina Interna, consultor de enfermedades minoritarias HGUNSP.*
- Dr. Francisco Rodríguez Argente. *Pediatra. Coordinador Servicio de Pediatría HGUNSP.*
- Dr. Ricardo Quiroz Zamorano. *Oftalmólogo. F.E.A. Servicio de Oftalmología HGUNSP.*
- Dra. María Maiques Camarero. *F.E.A. Servicio de Análisis clínicos. Consulta de asesoría genética HGUNSP.*
- Lda. Clara Piqueras Romero. *Farmacéutica. Servicio de Farmacia HGUNSP.*

Quiero agradecer la colaboración de todos los compañeros e integrantes del equipo y a los expertos que han creído, apoyado y contribuido de alguna manera, a desarrollar este proyecto y consolidar esta idea. Solo a través de visiones compartidas y multidimensionales que eviten la atomización de los pacientes, con una adecuada organización logística, buena disposición y la práctica e interacción real entre especialistas, avanzaremos en la mejora de los circuitos diagnósticos, los planes de actuación y nos aproximaremos hacia la visión holística necesaria, en procura de impactar, en la detección oportuna y el pronóstico de nuestros pacientes.

« El buen médico trata la enfermedad;  
el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad »  
William Osler (1849 - 1919)



## ÍNDICE

### SECCIÓN I

Introducción .....	7
Aspectos genéticos .....	8
Diagnóstico .....	9
1. Características clínicas .....	9
2. Criterios analíticos: demostración del defecto enzimático .....	12
3. Demostración del defecto genético .....	13
4. Estudio genético en familiares .....	13
5. Estudio histológico .....	15

### SECCIÓN II

Tratamiento de los pacientes con enfermedad de Fabry (EF) .....	18
1. Tratamiento específico .....	18
Efectos adversos .....	21
Poblaciones especiales (enfermedad renal, embarazo-lactancia y pediátricos) .....	21
2. Medidas generales y tratamientos no específicos .....	22
Criterios de inicio del tratamiento específico .....	24
Evaluación y metas terapéuticas en el seguimiento de pacientes con EF .....	25
1. Evaluación por sistemas .....	25
- 1.1. Función renal .....	25
- 1.2. Función cardíaca .....	26
- 1.3. Función neurológica .....	28
- 1.4. Evolución de la calidad de vida .....	29
2. Determinación de liso-Gb3 .....	29
3. Otras analíticas específicas de pacientes tratados con terapia de reemplazo enzimático (TRE) (agalsidasas) .....	30
4. Valoración global / progresión de la enfermedad .....	33
5. Otras herramientas .....	33
Criterios para no iniciar o suspender el tratamiento específico .....	34
Seguimiento de pacientes con enfermedad de Fabry no tratados .....	35

### SECCIÓN III

#### ANEXO 1

<b>Tratamiento específico</b> .....	36
Limitaciones: concepto de susceptibilidad .....	36
Factores que influyen en la respuesta a la TRE .....	38
Evidencias clínicas .....	39

#### ANEXO 2

<b>Protocolos de administración de tratamientos específicos de la EF</b> .....	49
Agalsidasa beta (Fabrazyme®) .....	49
Agalsidasa alfa (Replagal®) .....	51
Migalastat (Galafold®) .....	51

#### ANEXO 3

<b>Temas en revisión</b> .....	52
Miscelánea: novedades, diagnóstico, tratamiento, protocolos, etc. ....	52

#### ANEXO 4

<b>Escalas de valoración aplicables en pacientes con EF</b> .....	56
Escalas de valoración clínica: global, neurológica, calidad de vida, depresión .....	56

#### ANEXO 5

<b>Valoración multidisciplinaria de casos sospechosos y confirmados en el HGUNSP</b> .....	67
Logística, documentación (consentimiento informado) modelo de informe conjunto, solicitud de TRE .....	67

#### ANEXO 6

<b>Infografía</b> .....	71
Manifestaciones clínicas en niños con EF .....	71
Manifestaciones clínicas en adultos con EF .....	73

<b>Bibliografía</b> .....	76
---------------------------	----

<b>Abreviaturas empleadas en este documento</b> .....	82
---	----



## SECCIÓN I

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) (OMIM 301500, CIE 11 5C56.01), es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al cromosoma X, causado por la ausencia o actividad deficiente de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A ( $\alpha$ -Gal A), debido a variantes patogénicas genéticas en el gen que la codifica (*GLA*), que conduce a la acumulación progresiva de glucoesfingolípidos, principalmente de globotriaosilceramida (Gb3 o CD77) y su base esfingolípido desacilada globotriaosilesfingosina (liso-Gb3), en tejidos y órganos, incluidos el corazón, los riñones, los ojos, el endotelio vascular, el sistema nervioso y la piel. Adicionalmente, se ha demostrado la existencia de interacciones complejas que involucran la reactividad biológica celular frente a Gb3 y liso-Gb3, que llevan a la activación de vías de señalización de la cascada inflamatoria y a fibrosis tisular, favoreciendo la evolución de la enfermedad [1,2].

Se distinguen dos formas de EF; una forma clásica (EFC) caracterizada por la aparición de las manifestaciones clínicas (angioqueratomas, dolor neuropático, cornea verticillata, etc.), usualmente durante la primera y segunda década de la vida; y una forma de inicio tardío (*late onset*), no clásico o del adulto (EFNC), en la que estos síntomas están normalmente ausentes [3]. La prevalencia de la EF está entre 1-5/10.000 nacidos vivos [4] considerándose que la verdadera prevalencia de la enfermedad puede estar subestimada. La EF es considerada, después de la enfermedad de Gaucher, la enfermedad por depósito lisosomal más frecuente [5].

En pacientes con EF, las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de muerte [6,7]. La esperanza de vida de los pacientes afectados disminuye en los hombres a 58,2 años y en las mujeres a 75,4 años, al compararlos con los 74,7 y 80 años respectivamente, descritos en la población general [7]. Sin embargo, aún no se ha realizado un análisis detallado de la supervivencia en estos pacientes después de emplear la terapia de reemplazo enzimático (TRE).

El manejo terapéutico óptimo de la EF, incluye tratamientos específicos de la enfermedad mediante TRE o a través de la terapia con chaperona, y tratamientos complementarios para el manejo de los síntomas y las comorbilidades, procurando, en cualquier caso, alcanzar un equilibrio entre los beneficios clínicos previstos y los posibles problemas relacionados con la administración del tratamiento. Existen otras moléculas en evaluación como moss-aGal, terapias de reducción de sustrato como lucerastat (fase III: MODIFY, Idorsia) y venglustat (Fase III CARAT, Sanofi), así como terapia génica con lentivirus y virus adenoasociados.

El tratamiento integral y oportuno de los pacientes adultos con EF está dirigido a la prevención de una mayor progresión hacia el daño tisular irreversible, la insuficiencia orgánica y el control de los síntomas. En este sentido, el momento de inicio del tratamiento desempeña un papel decisivo en el control de la EF, demostrándose un mayor beneficio e impacto sobre la progresión, cuando éste se inicia de forma más precoz.

La aportación multidisciplinaria y multidimensional es necesaria para valorar integralmente al paciente con EF, ya que es precisa la interacción continua entre diferentes especialidades y en las distintas fases clínicas: diagnóstica, intervención y de seguimiento; siempre basándose en una evaluación exhaustiva de los órganos afectados y en un plan de vigilancia periódica.

## ASPECTOS GENÉTICOS

Se han descrito más de 1.000 variantes del gen *GLA* asociadas con la EF [8]. El gen *GLA*, que codifica la  $\alpha$ -gal A, está ubicado en el cromosoma X (Xq22.1), por lo cual todos los hombres portadores de una variante patogénica desarrollarán la enfermedad. Las mujeres presentan una amplia variabilidad en la severidad de su fenotipo, debido principalmente a la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X en cada una de sus células (fenómeno de Lyon).

Se ha creído erróneamente que las mujeres con variantes patogénicas de *GLA* eran simples portadoras de la enfermedad, lo que, sumado a la heterogeneidad clínica, pudo haber contribuido al retraso diagnóstico y terapéutico de muchas mujeres. Por tanto, debe tenerse en cuenta que, aunque de media las mujeres van a tener una progresión más leve, una proporción de ellas se verá tan gravemente afectada como los hombres.

El análisis de la secuencia del gen *GLA* permite identificar la presencia de diferentes tipos de variantes patogénicas: duplicaciones, inserciones, deleciones, *frameshift*, mutaciones sin sentido (*nonsense*), etc. [9]. Todas las anteriores producirán una enzima truncada, incompleta y no funcional, lo que resultará en una actividad enzimática muy disminuida o nula y un fenotipo clásico. Por otra parte, las mutaciones de cambio de sentido (*missense*), pueden derivar en la producción de una enzima con actividad funcional residual, lo que explica la presencia de los fenotipos tardíos. Al mismo tiempo, se han descrito variantes patogénicas con cambio de sentido que resultan en actividad enzimática nula y se asocian al fenotipo clásico [10]. Los dos fenotipos asociados en la EF están relacionados con el nivel de actividad residual de la GLA; de esta manera los hemocigotos afectados clásicamente, tendrán una actividad enzimática prácticamente residual, siendo como máximo de un 3%, mientras que los pacientes con fenotipo de aparición tardía conservarán una actividad entre el 3 y el 30% [11].

Clásicamente el estudio genético se realizaba mediante la secuenciación de ADN por el método Sanger (terminación de la cadena), pero este método puede no detectar la presencia de grandes deleciones. Si no se detecta ninguna variante mediante el método Sanger, el siguiente paso es realizar un análisis para detectar deleciones o duplicaciones de exones y genes completos. Por eso la mayoría de laboratorios ya utilizan técnicas de diagnóstico que resuelven este problema. En resumen, Sanger en ocasiones puede ser insuficiente.

Es clave una adecuada interpretación de la patogenicidad de la variante genética detectada. Se han descrito variantes genéticas, anteriormente consideradas como patogénicas (ya que no aparecían en 50-100 controles sanos) que hoy se saben que son frecuentes en la población general y por lo tanto no deben considerarse como tal. A esta confusión también contribuyó el hecho de que algunas variantes frecuentes en población general (p.D313Y) pueden producir una "pseudodeficiencia" de la enzima alfa-galactosidasa A (actividad ligeramente reducida en plasma, pero normal en lisosomas) [12]. De esta manera, hay algunas variantes genéticas en *GLA* que hoy en día no se consideran patogénicas como son la p.A143T, D313Y, E66Q, p.R118C, p.S126G, etc. [13].



## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz de la EF es fundamental para reducir la morbimortalidad. La mediana de edad en que aparecen los síntomas de la EF clásica, está en torno a los 6 años en los niños y entre los 7 a 8 años en las niñas. Sin embargo, como ocurre con las enfermedades minoritarias, existe una importante brecha entre el periodo de aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico, describiendo un retraso medio de 13,7 años en los hombres y 16,3 años en las mujeres [14].

La actividad enzimática en mujeres Fabry que expresan ambos fenotipos puede mostrar valores reducidos o en rango normal. El liso-Gb3 en mujeres clásicas suele ser siempre patológico, mientras que en mujeres con formas tardías puede mostrarse levemente elevado o incluso, en rangos normales [15-17].

El diagnóstico también considera los antecedentes personales y familiares, las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la demostración del defecto enzimático y el hallazgo de la variante genética patogénica. Para las variantes genéticas claramente definidas como patogénicas, el hallazgo *per se* será suficiente para establecer el diagnóstico. Complementariamente, también se requiere evaluar la carga de la enfermedad mediante diferentes pruebas diagnósticas ( **Tabla 1**).

### 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Es imprescindible evaluar los diferentes aspectos relacionados con la EF incluyendo los antecedentes familiares (considerando el patrón de herencia ligada al cromosoma X), antecedentes personales, exploración física y las pruebas complementarias.

En los pacientes con fenotipo clásico, destacan desde la infancia por su prevalencia y presentación, el dolor neuropático quemante (acroparestesias) en palmas y plantas, los angioqueratomas [18] y la córnea verticillata [19,20]. Además, pueden cursar con dolor abdominal, alteraciones del hábito intestinal (principalmente diarrea), anhidrosis o hipohidrosis, hipoacusia neurosensorial, fiebre, astenia; o con manifestaciones menos habituales como linfedema, artritis o miositis [21].

La afectación renal inicial se caracteriza por la presencia de podocituria [22], albuminuria [23] o la aparición de alteraciones histológicas (borramiento de los procesos podocitarios incluso en ausencia de albuminuria) [24,25]. Con el aumento de la edad, el depósito sistémico de liso-Gb3/Gb3 en el corazón conduce a arritmias, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y miocardiopatía hipertrófica (MCH); en el riñón a proteinuria progresiva e insuficiencia renal y a nivel cerebrovascular a ataques isquémicos transitorios (AIT) y accidentes cerebrovasculares (ACV) con predilección por el área vertebrobasilar.

En el fenotipo de inicio tardío, los pacientes pueden transcurrir completamente asintomáticos, no siendo hasta la edad adulta cuando se manifiestan las complicaciones graves, habitualmente cardíacas, renales y del sistema nervioso central. Aún en ausencia de sintomatología clásica, las variantes tardías deberán ser sospechadas por nefrólogos, cardiólogos, neurólogos e internistas.

Se han determinado algunos grupos de riesgo de padecer EF como los pacientes en tratamiento renal sustitutivo, con HVI o MCH y eventos de ACV en jóvenes. La detección continua de EF mediante el cribado, estaría indicado en estas poblaciones de alto riesgo y debería incluir la valoración del genotipo *GLA* y en todos

los que se encuentre una mutación *GLA*, complementar el estudio con la evaluación del fenotipo, para poder diferenciar las formas de EFC y EFNC, de las variantes benignas.

Publicaciones anteriores de prevalencia de EF en poblaciones de riesgo, evidenciaban una sobrestimación, debido a que tenían un sesgo al considerar pacientes Fabry a todos los que tuvieran una alteración del gen *GLA* incluyendo variantes que ahora se reconocen como benignas o probablemente benignas. Las estimaciones quizá más acertadas evaluando este aspecto, provienen del estudio de Doheny y cols. 2018 que reportan en hemodiálisis una prevalencia del 0,21% (0,14% EFC + 0,07 EFNC), trasplante renal 0,25% (0,15% EFC + 0,10 EFNC), MCH e HVI 0,94% (0,22 EFC + 0,72 EFNC) y ACV del 0,13% (0,08 EFC + 0,05 EFNC) [26]. No existen datos publicados de prevalencia de EF en pacientes en programa de diálisis peritoneal.

Probablemente para una mayor identificación de los pacientes clásicos, en quienes las manifestaciones aparecen de forma temprana (acroparestesias, angioqueratoma, hipohidrosis y córnea verticillata), sea útil intensificar los esfuerzos desde la pediatría y dando claves para al reconocimiento de la EF desde la atención primaria.

**Tabla 1.** Características clínicas de la EFC: hallazgos y correlación evolutiva. Adaptada de Ortiz y cols. 2018 [13].

Sistemas	Alteraciones	Características/Correlación	Edad de inicio (década)
Cardiológico	Antecedentes, exploratorios	Disnea, dolor torácico, arritmias inexplicadas, síncope	4 <sup>a</sup> - 5 <sup>a</sup>
	NTproBNP, troponina T	Elevación de la troponina T: estadios intermedios o avanzados de la enfermedad Elevación del NTproBNP: disfunción diastólica y grosor de la pared ventricular	
	Electrocardiograma Holter 24 horas	Fase temprana: intervalo PQ corto [27], incompetencia cronotrópica, ondas T inferolaterales negativas Fase avanzada: arritmias, bloqueo AV, bloqueo de rama, en especial de la rama derecha	
	Ecocardiografía transtorácica 2D Técnica de rastreo de moteado	HVI concéntrica, dilatación de la raíz aórtica Reducción del strain global longitudinal, principalmente del segmento basal de la pared inferolateral del ventrículo izquierdo. Índice de masa del ventrículo izquierdo Hipertrofia de músculos papilares	
	RMN cardíaca	Fase temprana: Mapeado T1 nativo bajo Mapeado T2 nativo elevado focal/global Fase avanzada: Realce tardío de gadolinio inferolateral del ventrículo izquierdo	
	Biopsia endomiocárdica	Acumulación de Gb3 tanto en endotelio y cardiomiocitos. En formas tardías solo afecta miocardio [28]	

# PROPUESTA PARA LA EVALUACIÓN, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO HOSPITALARIO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY



Sistemas	Alteraciones	Características/Correlación	Edad de inicio (década)
Neurológico	Antecedentes, exploratorios	Sistema nervioso periférico: Dolor neuropático: afectación de fibra fina Tinnitus, vértigo, pérdida de audición súbita o progresiva Neuropatía autonómica: hipo o anhidrosis  Gastrointestinales: náuseas, vómito, diarrea, estreñimiento Intolerancia al frío/calor  Cerebro-vasculares: ictus, AIT, trombosis de venas cerebrales	1ª - 2ª
	RMN cerebral	Alteraciones de la sustancia blanca, presencia de infarto lacunar, microhemorragias, dolicoectasia vertebro basilar, signo talámico de Pulvinar (secuencias T2)	3ª - 4ª
	Audiometría	Hipoacusia de tonos altos	
Renal	Analítica	Albuminuria	
	Biopsia	Fase inicial: borramiento de los pedicelos podocitarios, podocitos espumosos (glomérulos blancos en cilindro en fresco de biopsia renal) ME: vacuolización celular en podocitos, mesangio y célula endotelial con acumulación de glicoesfingolípidos (cuerpos de mielina o de cebra)	1ª - 2ª
	Antecedentes	Enfermedad renal crónica proteinúrica de causa no filiada	
	Analítica	Disminución del filtrado glomerular, proteinuria	
	Ecografía	Quistes parapiélicos Cronicidad: pérdida de relación corticomedular, atrofia renal	4ª - 5ª
Dermatológico	Antecedente, exploratorios	Angioqueratomas difusos Telangiectasias	1ª - 2ª
	Biopsia cutánea	Presencia de Fibroblastos. Acumulación de glucolípidos en glándulas sudoríparas	
Oftalmológico	Oftalmoscopia, lámpara de hendidura	Cornea verticillata Vasculopatía conjuntival y retinal Cataratas de Fabry suturales posteriores	1ª - 2ª
Linfático	Antecedente, exploratorios	Linfedema	4ª
Respiratorio	Antecedente, exploratorios	Disnea, sibilancias, tos seca	Indeterminada
Óseo	Radiológico	Osteopenia y osteoporosis	2ª y 3ª
Otros	Exploratorios	Dismorfia facial leve: facie Fabry	Indeterminada

## 2. CRITERIOS ANALÍTICOS

### 2.1 Demostración del defecto enzimático (actividad de la enzima $\alpha$ -galactosidasa A):

Tras identificar a un caso sospechoso, inicialmente se recomienda la medición de la actividad de esta enzima, debiendo tenerse en cuenta que, en las mujeres heterocigotas, tiene una baja sensibilidad para diagnosticar EF (23,5%) pudiendo tener una actividad normal o solo ligeramente disminuidas. En un varón con fenotipo clásico, un nivel inferior de actividad al 3% del control sano, será diagnóstico de EF y requerirá del estudio genético para tipificar la variante [4,20,29]. Las formas tardías suelen asociarse con actividad residual de  $\alpha$ -Gal A (3-30%), y requerirán realizar el estudio del gen *GLA* para el diagnóstico. Por el contrario, una actividad superior al 30% descartará el diagnóstico [20]. Particularmente en Europa, los laboratorios no suelen informar este resultado en porcentaje sino como una concentración absoluta expresada en  $\mu\text{mol/h/L}$ , cuyos valores de referencia varían entre laboratorios, sin establecerse equivalencias entre el resultado y el porcentaje de actividad enzimática.

### 2.2 Niveles de liso-Gb3:

La evidencia indica que constituye un biomarcador relevante para identificar y categorizar los fenotipos de la EF [30,31], comportándose como un marcador primario en el diagnóstico, tanto para las formas clásicas como las de inicio tardío [15,16,31]. Esto sería particularmente relevante en mujeres con actividades normales y/o limítrofes de  $\alpha$ -Gal A, y una presentación de síntomas no específicos [16,32]. La técnica de dosaje de liso-Gb3 en papel de filtro resulta útil y representativa en relación a la técnica de dosaje en plasma.

Aunque en las mujeres se recomienda el análisis de la mutación como primer método de *screening*, se ha descrito en una amplia revisión de 11.948 mujeres sospechosas de EF, que la combinación de las determinaciones de la actividad  $\alpha$ -Gal y liso-Gb3 tienen un valor predictivo positivo del 97%. Así mismo, la probabilidad de tener EF es escasa cuando ambos parámetros son claramente negativos [33]. En los casos con un valor bioquímico anormal, los niveles elevados de liso-Gb3 son un indicador mucho más importante que la disminución de la actividad enzimática (VPP: 39% vs. 6%). Por tanto, una aproximación diagnóstica en mujeres sospechosas podría ser realizar ambas analíticas desde el inicio o solicitar en paralelo el estudio genético y niveles de liso-Gb3.

Una propuesta analítica novedosa en mujeres con sospecha de EF, es la determinación del cociente  $\alpha$ -Gal A/liso-Gb3. Los autores describen una mayor sensibilidad del test frente a la determinación de la actividad  $\alpha$ -Gal A o los niveles de liso-Gb3 por separado. Establecen como punto de corte un cociente  $\alpha$ -Gal A/liso-Gb3 de  $< 2,5$  ( $\mu\text{mol/h/L}$ )/(ng/ml), con una especificidad y sensibilidad del 100% [34].

Se destacan a continuación algunas características de los niveles plasmáticos de liso-Gb3 como biomarcador:

- Son más altos que en controles sanos [34]
- Son más altos en EFC que en EFNC, tanto en hombres como en mujeres
- Son más altos en hombres que en mujeres [35]
- A mayor nivel basal, mayor probabilidad de un evento [17]
- El aumento se relaciona con la progresión de las manifestaciones de la enfermedad
- Los niveles son más altos en miembros de la familia del mismo sexo con mayor actividad de la enfermedad
- Siempre están elevados en hombres [36]
- En las mujeres, los niveles de liso-Gb3 suelen permanecer en rangos normales durante la infancia y aumentar progresivamente con la edad [37]
- Es útil para evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento específico, sobre la carga de glicoesfingolípidos [38-41]



**Tabla 2.** Correlación de los niveles plasmáticos de liso-Gb3 con el fenotipo de EF. Adaptado de la guía neerlandesa de EF 2021 [42]

Fenotipo EF	Niveles de liso-Gb3 (nmol/L)
Clásico en hombres	45 - 150
Clásico en mujeres	1,5 - 41,5
Tardío en hombres	1,3 - 35,7
Tardío en mujeres	0,5 - 2

Valores de referencia: < 0,6 nmol/L

**A tener en consideración:**

- Los laboratorios pueden informar de los resultados de liso-Gb3 en diferentes unidades (ng/L o nmol/L)
- El factor de conversión: ng/L= nmol/L x 1,27
- Puede haber variabilidad en los puntos de corte

**3. DEMOSTRACIÓN DEL DEFECTO GENÉTICO**

Para identificar la variante patogénica responsable de la EF el test genético evaluando el gen *GLA*, tanto en hombres como en mujeres, es imprescindible. En pacientes con baja actividad  $\alpha$ -Gal A sin evidencia de mutaciones exónicas, deberán evaluarse variantes patogénicas más infrecuentes como las intrónicas, requiriendo de procedimientos más complejos para su identificación (estudios de ARNm, etc.). La variabilidad fenotípica con una misma variante *GLA* es posible, incluso en miembros de una familia que comparten una misma variante patogénica, la presentación de la enfermedad puede ser muy diferente.

Si en el estudio genético se tipifica una variante patogénica reconocida de forma clásica o de inicio tardío, se establecerá el diagnóstico de EF. Si se reporta una variante de significado incierto (VSI) o no descritas, se requerirá evidencia clínica, bioquímica o histopatológica de EF y/o antecedentes familiares, para confirmar o excluir la naturaleza patogénica de la variante *GLA*. Algunos autores consideran la presencia de sintomatología clásica, junto con el descenso de la actividad  $\alpha$ -Gal A y niveles elevados de liso-Gb3, como suficientes para establecer el diagnóstico de EF [43]

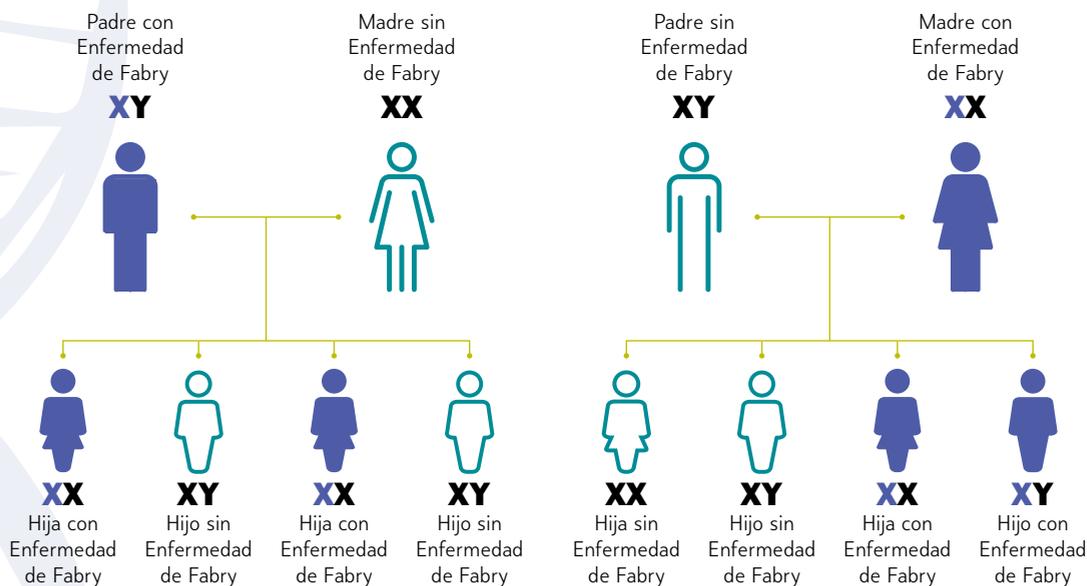
**4. ESTUDIO GENÉTICO EN FAMILIARES**

Como premisa, no se diagnostican pacientes de EF, se diagnostican familias de EF. Los antecedentes familiares pueden contribuir al diagnóstico, ya que al ser una enfermedad de base genética lo habitual es que existan otros miembros afectados.

En algunas ocasiones pueden existir mutaciones *de novo*, es decir, que el paciente sea el primero en la familia en el que se produce la variante genética patogénica y no se identifique afectación en sus antepasados ni hermanos. De esta manera, tanto para orientar la sospecha clínica como para identificar y realizar un diagnóstico precoz en familiares posiblemente afectados, es importante realizar una anamnesis dirigida adaptada, empleando términos comprensibles para el paciente que le faciliten la identificación y caracterización de antecedentes, signos o síntomas de otros familiares afectados; así como la realización de un árbol genealógico.

Para el estudio genético y en familiares se destacan los siguientes aspectos:

- Diseñar un plan de estudio familiar ajustado al patrón de herencia ligada al cromosoma X:
  - Los varones con EF no transmiten la enfermedad a sus hijos, pero siempre transmitirán una copia del gen defectuoso a sus hijas.
  - Las mujeres con EF tienen un 50% de probabilidad de transmitir el gen defectuoso tanto a sus hijos, como a sus hijas.
  - En resumen, para el estudio familiar si se trata de un caso índice hombre, deberá estudiarse el lado materno e hijas; y si el caso índice es mujer, deberán estudiarse la línea materna, paterna, hijas e hijos (**Figura 1**), ampliando el estudio lateralmente en cada generación.
  - Dado que los estudios genéticos pueden dar sorpresas sobre la paternidad, se sugiere ser prudente en la forma de explicar la herencia, evitando ser categórico hasta no disponer de resultados definitivos.
- Realización de un árbol genealógico para el estudio mínimo de tres generaciones, De media, se diagnostica la EF en al menos cinco familiares después del diagnóstico del caso índice. Existen diferentes *software* que facilitan la tarea.
- Una vez que se ha identificado la variante patogénica del gen *GLA* en el caso índice, el análisis dirigido se puede utilizar para diagnosticar a los miembros masculinos y femeninos de la familia en riesgo de esa variante familiar específica.
- El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática  $\alpha$ -Gal A y un cariotipo XY, mediante análisis de ligamiento de haplotipos y/o con mayor precisión, mediante la demostración de la mutación específica de  $\alpha$ -galactosidasa A en vellosidades coriónicas [44] obtenidas a partir de la semana 10 de gestación, o en cultivos de células amnióticas mediante amniocentesis alrededor de la semana 15. Por razones éticas la prueba solo se considera en fetos masculinos.
- El diagnóstico genético preimplantacional está disponible cuando se conoce la mutación familiar en el gen *GLA*. Los estudios de detección en recién nacidos han identificado a los varones afectados al demostrar la actividad reducida de  $\alpha$ -Gal A en gotas de sangre seca seguidas de la secuenciación del gen *GLA*.



**Figura 1.** Patrón de herencia ligado al cromosoma X

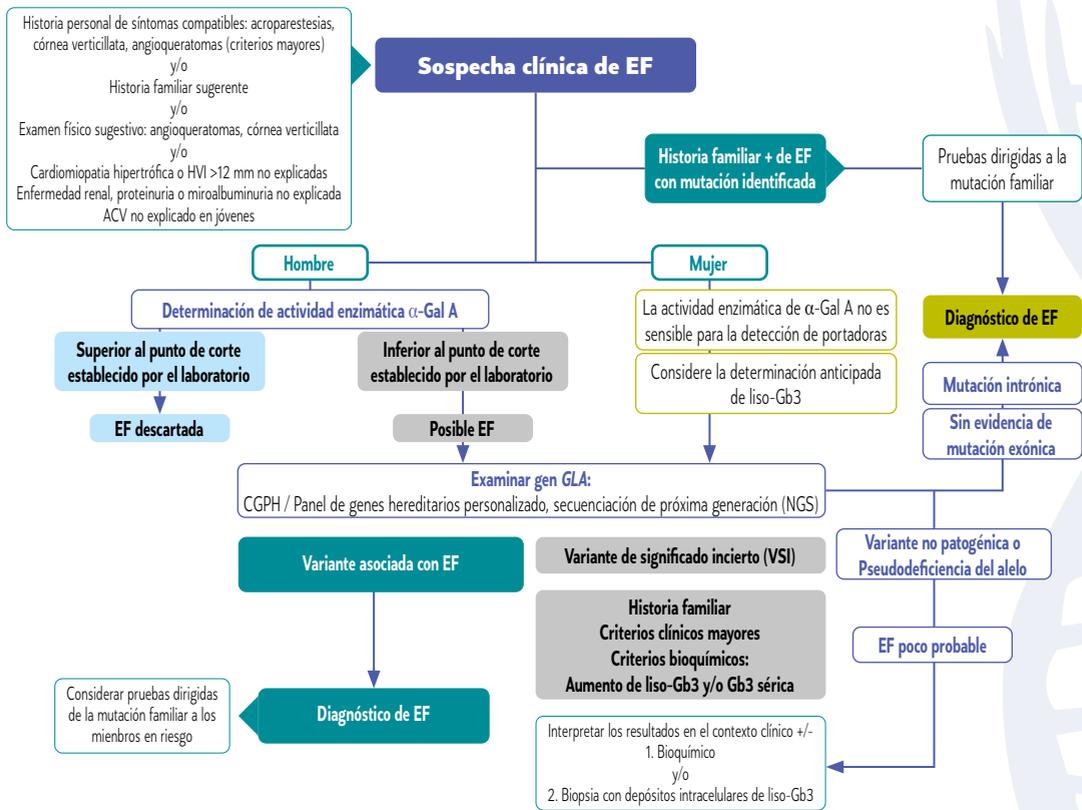
## 5. ESTUDIO HISTOLÓGICO

### 5.1 Indicaciones:

La biopsia actualmente no es un procedimiento tan habitual para establecer el diagnóstico de EF, pero sigue siendo una alternativa que en caso de demostrar las inclusiones intracelulares de glicoesfingolípidos, confirmaría la enfermedad. En ocasiones la biopsia renal permite diagnosticar EF no sospechada previamente. Se recomienda que el patólogo esté familiarizado con las características más llamativas de la biopsia en fresco (glomérulos blancos) y de microscopía óptica (podocitos grandes espumosos).

Sería particularmente necesaria en el caso de pacientes con VSI y resultados no concluyentes de liso-Gb3 [13]. La biopsia renal podría ser de utilidad en casos sospechosos de nefropatía Fabry cuando se precise, por el comportamiento atípico o comorbilidades, excluir otras posibles causas primarias o secundarias coexistentes que puedan explicar la enfermedad renal (**Figura 2**).

La biopsia debe hacerse dirigida según la afectación del paciente.



**Figura 2.** Secuencia diagnóstica en pacientes con sospecha de EF

### 5.2 Técnica:

El estudio requiere de microscopía electrónica (ME). Si no se dispone de ME, se puede procesar la muestra para ME y teñir con azul de toluidina, lo que permitirá evidenciar los depósitos teñidos de azul en el microscopio óptico.

En el procesamiento de las muestras, debe tenerse en cuenta que los depósitos pueden disolverse en parafina, medio empleado con frecuencia en la fijación para preservar las muestras, lo que origina la imagen de podocitos espumosos.

### 5.3 Consideraciones:

El estudio debe ser realizado por un patólogo experto en la enfermedad, ya que existen casos de mimetismo con otras patologías como Gaucher, gangliosidosis, fucosidosis, mucopolisacaridosis, entre otras (todas tienen diferente distribución intracelular, características ultraestructurales de las inclusiones y carecen de cuerpos mieloides electrodensos).



Aunque clásicamente la presencia de cuerpos mieloides se ha asociado con la EF, no deben considerarse patognomónicos, ya que también han sido observados en pacientes sin EF, afectados por otras patologías como: nefrosclerosis hipertensiva, necrosis tubular aguda, nefropatía diabética o glomerulonefritis pauciinmunes [45]. Así mismo, diversos fármacos que contienen una estructura catiónica anfifílica como la cloroquina, amiodarona o aminoglucósidos, se han asociado con el desarrollo de la acumulación lisosomal de cuerpos mieloides similares a las observados en la EF (inducción de cuerpos de cebra), efecto conocido como fosfolipidosis inducida por fármacos (FIF) [46,47].

Las características de la FIF en la biopsia renal son indistinguibles de la EF, incluida la vacuolización prominente de los podocitos en la microcopia óptica y la presencia de cuerpos mieloides en la ME [45].

## SECCIÓN II

### TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY

El tratamiento puede dividirse en tratamiento específico con TRE o mediante chaperona farmacológica, y en tratamiento no específico adyuvante sintomático. El tratamiento específico buscará prevenir la aparición de daño orgánico irreversible, al mismo tiempo que, indicado en etapas tempranas, podrá revertir algunos mecanismos fisiopatológicos que finalizan con la muerte celular. El inicio y seguimiento del tratamiento debe estar supervisado por un equipo multidisciplinario de expertos en la enfermedad. En el anexo I se discute con profundidad la evidencia clínica.

#### 1. TRATAMIENTO ESPECÍFICO:

En España se encuentran disponibles dos formulaciones de TRE para la EF: agalsidasa alfa (Replagal®) [48] y agalsidasa beta (Fabrazyme®) [49]. Ambas corresponden a alfa-galactosidasa A recombinante humana.

Es responsabilidad del médico tratante la elección del tratamiento específico de la EF óptimo para cada paciente. En este sentido, si bien agalsidasa alfa y agalsidasa beta están autorizadas por la EMA y disponibles con reembolso en España, el consenso más reciente es que no son tratamientos equivalentes, tal y como recoge las guías neerlandesas publicadas en 2021 [42] en base a las siguientes observaciones:

- La dosis de agalsidasa beta es 5 veces más alta que la de agalsidasa alfa y esto produce un área bajo la curva de actividad enzimática intracelular 5 veces mayor a lo largo de 14 días [50].
- Agalsidasa beta tiene un ensayo de fase IV en el que redujo la incidencia de eventos graves alrededor de un 50% en comparación con placebo. Al ser un ensayo pequeño (n=82) y con diferencias en las características basales (mayor proteinuria y edad en pacientes aleatorizados a agalsidasa beta), la diferencia se quedó cerca de la significación estadística y fue estadísticamente significativa cuando se ajustó para gravedad basal de la enfermedad [51]. Si bien en su día se consideró un ensayo negativo por la falta de significación estadística en el análisis primario, la evaluación de los resultados de ensayos en enfermedades raras ha avanzado y migalastat fue aprobado en Europa y en Estados Unidos a pesar de no demostrar una mejoría estadísticamente significativa del objetivo primario (depósitos endoteliales) frente a placebo.
- Agalsidasa beta está aprobada en EE.UU. y agalsidasa alfa no porque la FDA consideró que la eficacia no había sido probada. Siguió sin estar autorizada en EE.UU. a pesar de una escasez mundial de agalsidasa beta hace unos años.
- La disminución de eventos graves con agalsidasa beta ha sido también observada en:
  - Más de 1.000 pacientes del registro Fabry con EFC, en los que la incidencia de eventos graves se redujo un 50% a partir del sexto mes de tratamiento con respecto a los seis primeros meses, que fueron considerados como similares a la historia natural de la enfermedad. A destacar que la magnitud del descenso de eventos grave fue similar a la observada en el ensayo de fase IV que comparó agalsidasa beta con placebo [52].



- En el ensayo clínico CFDI que comparó agalsidasa alfa 0,2 mg/kg y agalsidasa beta 1 mg/kg y a pesar de que el ensayo no tenía potencia suficiente para demostrar diferencias estadísticamente significativas (tamaño muestral estimado 600, tamaño real 132 participantes), la incidencia de eventos renales graves fue 4 veces menor a los 10 años en varones y esta diferencia fue estadísticamente significativa [53].

· Los datos de CFDI tienen plausibilidad biológica dado que:

- El cambio de agalsidasa alfa a agalsidasa beta se asocia con una disminución de hasta el 30% de los niveles de liso-Gb3 en 2-4 meses [54].
- En pacientes con biopsias renal repetidas durante un seguimiento de hasta 10 años o más, agalsidasa alfa 0,2 mg/kg no limpió por completo los depósitos podocitarios de glicolípidos en ningún paciente. Entre los pacientes que recibieron dosis mayores de agalsidasa alfa (fuera de ficha técnica) o beta, algunos limpiaron por completo los podocitos, especialmente aquellos tratados con 1 mg/kg de agalsidasa beta [55].

Por otra parte, desde el 2016 se ha autorizado en Europa el uso de tratamiento con la chaperona farmacológica migalastat (Galafold®) [56]. El fármaco puede unirse, estabilizar y mejorar la actividad enzimática residual de ciertas mutaciones missense de cambio de sentido. Mientras está unido a la alfa-galactosidasa A, migalastat se comporta como un inhibidor.

Por ello, es importante que haya periodos sin fármaco, y dada su eliminación renal, no debe administrarse cuando el filtrado glomerular es menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Actualmente migalastat no está aprobada en Países Bajos ya que el Ministerio de Sanidad decidió no reembolsarla debido a la ausencia de evidencia robusta en su efectividad terapéutica. En este sentido, el ensayo clínico pivotal no objetivó diferencias entre placebo y migalastat en el objetivo primario de reducción de depósitos de glicolípidos endoteliales.

Los objetivos del tratamiento son corregir el déficit enzimático y disminuir progresivamente los depósitos de glucoesfingolípidos circulantes. Así mismo, se busca un mejor control sobre los síntomas relacionados con la enfermedad y disminuir la incidencia de los sucesos clínicos graves (cardíacos, renales, neurológicos y muerte).

**Tabla 3.** Comparativa de tratamientos específicos de la EF. Resumen de FTs y evidencias

Tipo de tratamiento	Chaperona	Terapia de reemplazo enzimático (TRE)	
<b>Principio activo (Nombre comercial) Laboratorio</b>	Migalastat (Galafold®) Amicus	Agalsidasa alfa (Replagal®) Takeda	Agalsidasa beta (Fabrazyme®) Sanofi
<b>Mecanismo de acción</b>	Unión selectiva y reversible con alta afinidad a los sitios activos de algunas formas mutantes, anormalmente plegadas e inestables, de $\alpha$ -Gal A. Unido a la enzima se comporta como un inhibidor.	Sustitución de la enzima deficiente	Sustitución de la enzima deficiente
<b>Indicaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Solo variantes susceptibles.<sup>a</sup> Es importante saber que no todas las variantes susceptibles son patogénicas. No deben tratarse las personas que no tienen EF (es decir, aquellas con variantes no patogénicas).</li> <li>Puede considerarse en pacientes con contraindicación a la TRE</li> </ul>	Todas las variantes	Todas las variantes
<b>Aprobación FDA</b>	Si	No	Si
<b>Presentación</b>	Cápsulas 123 mg	Vial de 3,5 ml, contiene 3,5 mg (1 mg/ml)	Viales 5 y 35 mg, contiene 5 mg/ml
<b>Posología</b>	1 cápsula cada 48 h	0,2 mg/kg/dosis cada 2 semanas	1 mg/kg/dosis cada 2 semanas
<b>Efectos adversos</b>	Cefalea, nasofaringitis, proteinuria	Relacionados con la infusión	Relacionados con la infusión
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad, < 12 años	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
<b>Poblaciones especiales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 12</math> años a &lt;18 años y &gt; 45 kg</li> <li>No recomendado con TFGe &lt; 30 ml/min</li> <li>No recomendado en embarazo ni lactancia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 7 años<sup>b</sup></li> <li>Puede emplearse en hemodiálisis y trasplante renal.</li> <li>Usar con precaución en embarazo y lactancia<sup>c</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 8 años<sup>b</sup></li> <li>Puede emplearse en hemodiálisis y trasplante renal.</li> <li>No recomendado en embarazo ni lactancia<sup>c</sup></li> </ul>
<b>Otras consideraciones</b>	No consumir alimentos 2 horas antes, ni 2 horas después	Los principales eventos adversos están relacionados con la infusión IV	Los principales eventos adversos están relacionados con la infusión IV

<sup>a</sup> Revisar aspectos genéticos: es importante tener en cuenta que la susceptibilidad debe evaluarse cumpliendo definiciones estrictas. <http://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp/>

<sup>b</sup> Experiencia limitada de uso en población pediátrica a partir de los 2 años de edad. Desde marzo de 2021 la FDA ha aprobado agalsidasa beta como tratamiento en pacientes mayores de 2 años de edad.

<sup>c</sup> Algunos casos clínicos publicados en embarazo y lactancia.

Los objetivos terapéuticos para los pacientes con EF deben individualizarse teniendo en cuenta las características del paciente y el estadio de la enfermedad. A este respecto, la duración del tratamiento mientras se tolere, es de por vida, pudiendo administrarse incluso en diálisis o postrasplante. Véase más adelante apartado "Criterios para no iniciar o suspender el tratamiento específico".



## 1.1 Efectos adversos (EAs)

Agalsidasa alfa (Replagal® - Takeda Pharmaceuticals International): los EAs más frecuentes se relacionan con la infusión, suelen mejorar con la premedicación y con las dosis subsecuentes. Los más frecuentes son fiebre, escalofríos, cefalea, parestesias, náuseas y vómitos. Infrecuentes: disnea, hipoxia, molestias torácicas, prurito, urticaria, edema facial, edema angioneurótico, rinitis, broncoespasmo, taquipnea, hipertensión, hipotensión, taquicardia y palpitaciones. Los eventos se producen hasta en un 24% de los pacientes tratados [48].

Agalsidasa beta (Fabrazyme® - Sanofi): los EAs son similares a agalsidasa alfa y se producen hasta en un 67% de los pacientes tratados [49].

Migalastat (Galafold® - Amicus Therapeutics Europe Limited): se describen EAs frecuentes donde destacan la proteinuria y el aumento de creatinofosfoquinasa (CPK), por lo que deberá vigilarse su aparición [56]. Otros EAs frecuentes como diarrea o estreñimiento, parestesias, fatiga y depresión, deben ser tenidos en cuenta porque pueden confundirse con las manifestaciones clínicas relacionadas con la EF.

## 1.2 Tratamiento en poblaciones especiales

### **Enfermedad renal crónica (ERC):**

Agalsidasas: debido a su elevado peso molecular no pueden ser filtradas durante la hemodiálisis. El tratamiento puede ser empleado con cualquier grado de disfunción renal, incluyendo pacientes en diálisis o trasplantados renales [57]. Los datos existentes, avalan el uso de TRE en esta población, con el objetivo de conseguir controlar la sintomatología propia de la EF, mejorar la calidad de vida y lograr una reducción de las consecuencias sobre otros órganos y sistemas afectados [58-60].

Migalastat está contraindicado en pacientes con FGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incluyendo la población en tratamiento renal sustitutivo (TRS) ya que se elimina por vía renal y cuando está unido a la enzima, la inhibe [56].

### **Embarazo y lactancia:**

Según las FTs, en general no se recomienda el uso de agalsidasas durante el embarazo. Sin embargo, existen reportes con el uso de ambas agalsidasas en los que no se constatan efectos adversos ni deletéreos sobre el feto [61] (categoría B), por lo que podría aceptarse su uso tras evaluarse los riesgos-beneficios, revisión del caso por el grupo multidisciplinario del hospital y el consenso con la paciente. No existen recomendaciones definitivas respecto al uso de agalsidasas en el periodo de lactancia.

El tratamiento con migalastat, según FT está contraindicado durante el embarazo. Sin embargo, actualmente está en marcha un estudio con la molécula evaluando dicho aspecto (NCT04252066) [62].

Las mujeres en edad fértil, deberían recibir indicaciones sobre anticoncepción y tratamiento en caso de requerirse.

### **Población pediátrica:**

Agalsidasa beta: no se ha establecido su seguridad y eficacia en niños de 0 a 7 años. Si bien en España no se encuentra aprobada en niños menores de 7 años, la evidencia continua en el contexto de las nuevas guías (Francia, EE.UU.) puede dejar abierta dicha elección, posiblemente a través de los comités de ética [49].

Agalsidasa alfa: no se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de Replagal® en niños de 0 a 6 años de edad. Con los datos actualmente disponibles, no puede hacerse una recomendación posológica [48].

Migalastat: uso aceptado solo a partir de los 12 años. Para poder prescribirlo, el paciente debe pesar mínimo 45 kg [56].

## 2. MEDIDAS GENERALES Y TRATAMIENTOS NO ESPECÍFICOS (ADYUVANTES DE LAS AFECTACIONES) DE LA EF:

Es necesario el control sintomático, manejo estricto de los factores de riesgo cardiovascular, control del dolor neuropático, alteraciones gastrointestinales, control de la proteinuria, etc. Se deben considerar el uso de medidas preventivas como el uso de antiagregantes plaquetarios, modificaciones del estilo de vida, etc., desde etapas tempranas de la enfermedad [13] (**Tabla 4**). Los pacientes con EF deben evitar el uso de cloroquina, amiodarona o gentamicina, debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de  $\alpha$ -Gal A.



**Tabla 4.** Medidas generales y tratamiento no específico en la EF. Adaptada de Ortiz A y cols. 2018 [13]

Órgano/sistema		Medidas generales y tratamiento
General		<ul style="list-style-type: none"> <li>Asesoramiento genético, preconcepcional, gestacional o periódico ante nuevas problemáticas.</li> <li>Evitar el uso crónico de cloroquina, amiodarona o gentamicina, debido al riesgo teórico de inhibición de la actividad intracelular de <math>\alpha</math>-Gal A.</li> </ul>
Nefrológico		<ul style="list-style-type: none"> <li>Medidas generales para el manejo de la ERC:</li> <li>IECA o ARA: control de la albuminuria.</li> <li>iSGLT2: disminución de la pendiente de descenso del FGe, albuminuria y mortalidad por causa renal [63,64]</li> <li>Educación para evitar automedicación y uso inadvertido o prescrito de medicamentos con potencial de nefrotoxicidad, incluyendo antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), medios de contraste, etc.</li> <li>Manejo de los trastornos del metabolismo óseo mineral, anemia, alteraciones iónicas, etc.</li> <li>TRS: diálisis o trasplante renal en pacientes con enfermedad renal terminal (si es un donante vivo relacionado, debe estudiarse para descartar la EF).</li> </ul>
Cardiológico		<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo de la HTA e HVI habitual, considerando el uso de IECA o ARA; los betabloqueantes deben ser utilizados con precaución.</li> <li>iSGLT2: disminución de la mortalidad, hospitalización por IC en pacientes con FEVI reducida y preservada [65-68].</li> <li>Torasemida: algunos estudios no dirigidos a población con EF demuestran actividad antifibrótica cardíaca [69,70].</li> <li>Si hay bradicardia sintomática/incompetencia cronotrópica o deterioro importante de la conducción AV, valorar marcapaso permanente.</li> <li>Si hay fibrilación auricular se debe iniciar anticoagulación.</li> <li>Considerar DAI si hay fibrosis extensa, evidencia de arritmias malignas.</li> </ul>
Neurológico	Cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> <li>La profilaxis del ictus con agentes antitrombóticos (aspirina o clopidogrel) está indicada como prevención secundaria; no hay datos en prevención primaria.</li> <li>Profilaxis de ictus con ACOs (warfarina o nuevos fármacos en ausencia de insuficiencia renal), cuando sea necesario, por ej. pacientes con fibrilación auricular.</li> </ul>
	S.N. Periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolor neuropático: los fármacos de primera línea son carbamazepina, amitriptilina gabapentina y pregabalina.</li> <li>Crisis Fabry: considerar el uso de opiáceos.</li> <li>Evitar desencadenantes del dolor como la exposición a temperaturas extremas.</li> </ul>
Digestivo		<ul style="list-style-type: none"> <li>El enlentecimiento del vaciado gástrico y la dispepsia pueden tratarse con metoclopramida y antiH2.</li> <li>Las alteraciones de la motilidad y la diarrea pueden ser tratadas con cambios en la dieta (mayor ingesta de fibra, comidas más frecuentes y farmacoterapia).</li> </ul>
Respiratorio		<ul style="list-style-type: none"> <li>Broncodilatadores para la obstrucción de la vía aérea.</li> </ul>
ORL		<ul style="list-style-type: none"> <li>Audífonos, implantes cocleares</li> </ul>
Dermatológico		<ul style="list-style-type: none"> <li>El uso de luz pulsada intensa puede eliminar angioqueratomas en casos aislados.</li> <li>Las medias de compresión pueden mejorar el linfedema.</li> </ul>
<p>DAPA CKD [63], EMPA-KIDNEY [64], DAPA HF [65], Deliver [66], EMPEROR Preserved [67] y EMPEROR Reduced [68].                  ** Valorar en pacientes con IC el uso de torasemida frente a furosemida.</p>		

El trasplante renal corrige con éxito la insuficiencia renal de la EF, lo que resulta en una buena supervivencia del injerto y del paciente [71,72]. Sin embargo, pese a la normalización de la función renal después del trasplante, en ocasiones persisten y progresan aspectos graves de la EF, como la afectación miocárdica o cerebrovascular, constituyendo las principales causas de la morbi-mortalidad en pacientes Fabry que reciben reemplazo renal.

## CRITERIOS DE INICIO DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO

De manera general, una vez confirmado el diagnóstico se debe ofrecer e iniciar el tratamiento específico a los varones con EFC lo antes posible. En otros grupos de pacientes, se debe considerar el inicio ante los primeros signos de afectación de órganos.

Indicaciones de inicio de tratamiento específico. Adaptado de las Guías de consenso de Ortiz A y cols. 2018 [13]

### ***Fenotipo clásico:***

- Hombre sintomático o asintomático: iniciar tratamiento específico inmediatamente.
- Mujer sintomática: iniciar tratamiento específico lo antes posible.
- Mujer asintomática: iniciar tratamiento específico en dos situaciones:
  - Presencia de alteraciones analíticas, radiológicas o histológicas de afectación renal, cardíaca o del SNC relacionados con la EF.
  - Sesgo a favor de la expresión del alelo GLA mutante determinado en la prueba de inactivación del cromosoma X (ICX). Esta prueba no es accesible en la práctica clínica habitual actual.

### ***Fenotipo de inicio tardío o VSI de GLA missense:***

- Hombre o mujer: iniciar tratamiento específico si presenta alteraciones analíticas, radiológicas o histológicas de afectación renal, cardíaca o del SNC relacionados con la EF, incluso en ausencia de los síntomas característicos de la enfermedad. Las anomalías deben ser atribuibles a la EF; puede requerir determinación de niveles de liso-Gb3 o evaluación histológica.
- Las variantes benignas GLA bien caracterizadas no deben tratarse.

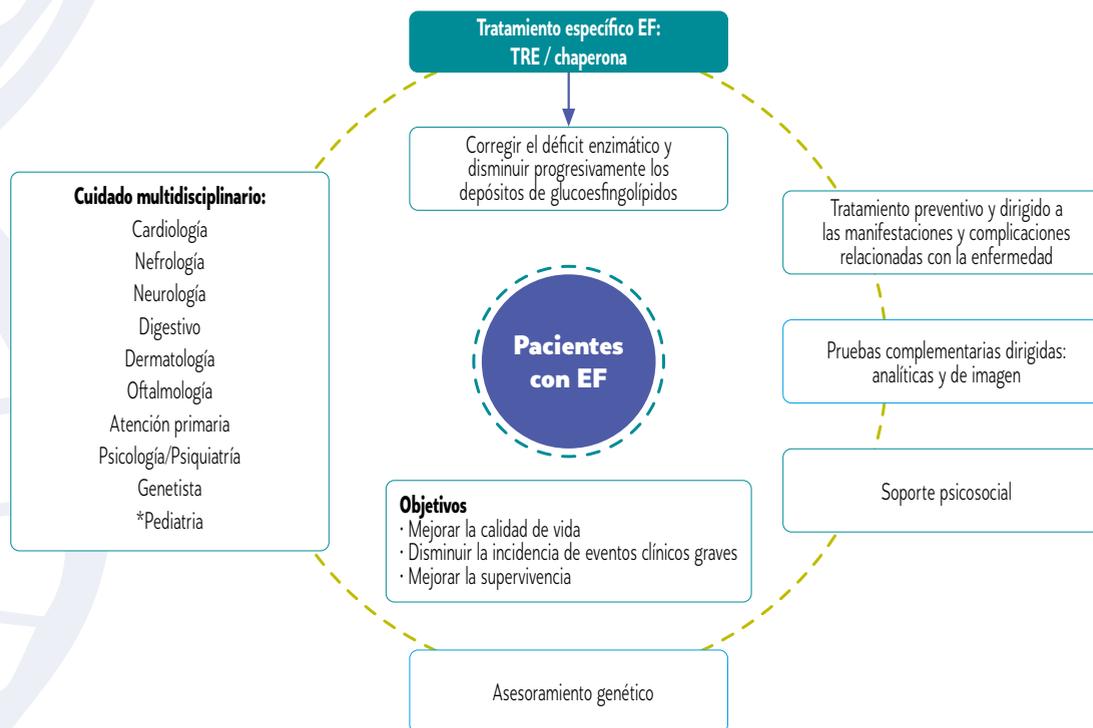
A pesar de recomendarse en algunas guías la evaluación del patrón de inactivación del cromosoma X (ICX) [9,13], actualmente la utilidad de la prueba es objeto de debate debido a que se ha descrito una dudosa capacidad predictiva de fenotipos.

Algunas guías de tratamiento específicas en población pediátrica plantean el tratamiento anticipado con la aparición de cualquier signo o síntoma de la enfermedad [18].



## EVALUACIÓN Y METAS TERAPÉUTICAS EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EF

Dadas las características de la enfermedad, la valoración y plan de seguimiento implican un abordaje coordinado multiespecialista y multidimensional centrado en el paciente (**Figura 3**).



\* Como parte del estudio y seguimiento de menores afectados por EF (<14 años)

**Figura 3.** Seguimiento de pacientes con EF

Se valorarán sistemáticamente las principales variables predictivas relacionadas con la progresión de la EF.

### 1. EVALUACIÓN POR SISTEMAS:

#### 1.1. Función renal:

- Evaluar: Tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y albuminuria. Puede emplearse la proteinuria para el seguimiento, cuando esta sea mayor a 500 mg/g.
- Pruebas complementarias:
  - Todos los pacientes: creatinina sérica, TFGe (CKD-EPI) y cociente albumina/creatinina (CAC) en orina. En menores de 18 años para el cálculo de la TFGe se considerará la fórmula abreviada de Schwartz. [https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculatorPed](https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculatorPed)

- Si se evidencia afectación renal moderada-severa (TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); adicional a lo anterior, determinar en plasma: calcio, fósforo, albumina, PTHi y 25-OH-vitamina D. Además, orina de 24 horas con proteinuria.

- Objetivos terapéuticos (**Tabla 5**):

- Evitar el descenso o enlentecer la pendiente de descenso de la TFGe aceptada para la edad del paciente.
- Evitar la aparición de albuminuria, o estabilizar-disminuir la albuminuria cuando esta aparezca.

**Tabla 5.** Resumen de variables renales y respuesta

Variable	Situación basal	Objetivo terapéutico	Progresión
Filtrado glomerular	Normal Descenso esperado: 1 ml/min/año en > 40 años	TFGe normal o descenso esperado para la edad	Descenso > 1 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año
	Cualquier grado de ERC y TFGe < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Pérdida < 3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año	Pérdida > 3 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año
	Descenso acelerado de la TFGe Pérdida > de 5 ml/min/año	Disminuir la pendiente de descenso de la TFGe	Pérdida > 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año
Albuminuria	Albuminuria < 30 mg/g (A1)	Sin cambios	Aumento de albuminuria
	Albuminuria 30-300 mg/g (A2)	A2 o inferior	Aumento de albuminuria
	Albuminuria > 300 mg/g (A3)	Disminución a < 300 mg/g	Aumento de albuminuria

### 1.2. Función cardíaca:

- Evaluar: clase funcional, masa y espesor cardíaco, FEVI, fibrosis cardíaca (**Tabla 6**).

- Se evaluará la clase funcional mediante la escala NYHA.

- Pruebas complementarias:

- Analíticas: el NTproBNP y la troponina T ultrasensible son marcadores pronósticos de función cardíaca. Se relacionan con la función ventricular izquierda y la magnitud de fibrosis [73-75]. La troponina T ultrasensible elevada, se asocia con una enfermedad avanzada, fibrosis cardíaca y un peor pronóstico. Tanto los niveles de troponina T como de NTproBNP pueden estar elevados en los pacientes con deterioro de la función renal o en diálisis, lo que puede dificultar su interpretación [75,76]. En cualquier caso, serán relevantes los cambios de estos marcadores, en función de los valores basales y en el contexto clínico de cada paciente.

- RMN cardíaca: es la prueba *gold estándar*. El mapeo de T1 puede reflejar el almacenamiento de cardiomiocitos y predecir cambios en la masa del ventrículo izquierdo [77]. El mapeo T2 aumenta con la progresión de la enfermedad y puede estar asociado con lesión cardíaca [78]. Como la prueba requiere un contraste basado en gadolinio (CBG), en pacientes con ERC estadio 4 o 5 y en diálisis debido al riesgo de fibrosis nefrogénica, podría plantearse el seguimiento con ecocardiograma transtorácico (TT). Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que este riesgo depende principalmente del tipo de gadolinio empleado, siendo para los CBG del grupo II (gadobenato de dimeglumina, gadoteridol, gadoterato de meglumina y gadobutrol)) inferior al 0,07%, por lo que se consideran seguros en esta población [79].

- Ecocardiograma TT convencional y con técnica específica de rastreo de moteado, *strain*: la valoración imagiológica se realizará principalmente con este tipo de estudio en portadores de marcapasos u otros dispositivos que contraindiquen el uso de la RMN. Se emplearán técnicas especiales como el rastreo de moteado "*speckle tracking*" para valoración indirecta del realce tardío (RT). Se considera



normal un *strain* superior a -18% [80]. En población pediátrica se considerarán los percentiles de referencia para el cálculo de la masa ventricular izquierda en niños con bajo peso corporal, como suele ser el caso de los niños con EF [18].

- Electrocardiograma 12 derivaciones y Holter de ritmo cardíaco de 24 horas.

· Objetivos terapéuticos [81] (**Tabla 6**):

- Evitar o disminuir la morbilidad y la muerte prematura.
- Prevenir el desarrollo o estabilizar la HVI y prevenir las complicaciones.
- Prevenir el desarrollo o disminuir la progresión de la fibrosis.
- Prevenir la muerte súbita, síncope o insuficiencia cardíaca en pacientes con bloqueo AV mediante la implantación de marcapasos.
- Prevenir la muerte súbita mediante la implantación de un desfibrilador implantable en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas o con riesgo de muerte súbita.
- Prevenir los ictus mediante la anticoagulación independiente del CHA2DS2 VASc en aquellos pacientes con FA permanente, paroxística o flutter auricular.
- Prevenir el deterioro de la clase funcional NYHA. Mejorar la tolerancia al ejercicio/actividades de la vida diaria y la calidad de vida en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca.
- Reducir la morbimortalidad cardiovascular y optimizar el control de la tensión arterial.

**Tabla 6.** Resumen de variables cardiológicas y respuesta

Variable	Valor normal (VR)	Respuesta favorable	Progresión
<b>NTproBNP</b>	68-112 pg/ml	Sin cambios o descenso	Elevación con respecto a previos
<b>Troponina T</b>	3-14 ng/l	Sin cambios o descenso	Elevación con respecto a previos
<b>Masa y espesor miocárdico</b>	Tablas ajustadas para sexo y edad	Sin cambios o aumento < 15%	Aumento > 15%
<b>FEVI</b>	> 55%	Sin cambios o mejoría	Reducción > 5% Deberá confirmarse mediante RMN
<b>Fibrosis cardíaca</b>	RMN Mapeo T1 950 - 900 ms	Sin cambios o aumento	< 900 ms
	Ecocardiograma TT <i>speckle tracking strain</i> -18 a -25	Sin cambios o aumento del <i>strain</i>	Valores de <i>strain</i> < a -12,5% tienen alta sensibilidad y especificidad para detectar zonas de fibrosis
<b>Otros elementos</b>	Arritmias, bloqueos. Sin eventos	Sin eventos	Aparición de arritmias y/o MS Holter subcutáneo Aparición o progresión del grado de bloqueo AV Implante de marcapasos/desfibrilador automático Episodio de insuficiencia cardíaca (ingreso, aumento de diuréticos) Desarrollo de insuficiencia cardíaca avanzada

### 1.3. Función neurológica:

- Evaluar: presencia de dolor neuropático pequeña fibra, dolor por atrapamiento, crisis de dolor, aparición de lesiones hiperintensas en sustancia blanca.
  - En el paciente con fenotipo clásico es útil el seguimiento de forma periódica aplicando las escalas de dolor neuropático y gastrointestinal. En caso de que el paciente asocie dolor neuropático, se valorará en las visitas el control sobre éste mediante el uso de cuestionarios específicos como el FPQ (*Fabry Pain Questionnaire* - **Anexo 4**) [82] o genéricos como el BPI.
  - Según el grado de afectación neurológica se decidirá el plan de seguimiento que podrá ser inicialmente trimestral, en fase de estabilización semestral o curso asintomático de forma anual.
- La TAC cerebral no debe utilizarse como parte del seguimiento, ya que no permite la visualización de pequeñas lesiones microangiopáticas isquémicas. Estas lesiones solo son evidentes en la RMN, sin ser necesaria la administración de contraste. Excepcionalmente puede solicitarse TAC cerebral ante un evento agudo, para descartar lesiones hemorrágicas o en pacientes portadores de marcapasos o cardiodesfibrilador implantado. El uso de electromiografía con medición de velocidades de conducción se encuentra desaconsejado, ya que esta técnica permite evaluar la funcionalidad de fibras mielinizadas (gran calibre) y la EF se asocia a una neuropatía de fibras pequeñas (fibras finas A delta y C). Para confirmar esta neuropatía se pueden utilizar la técnica de cuantificación de densidad de terminales libres en biopsia de piel o la cuantificación de umbrales sensitivos (QST) solo en casos de disponibilidad, sin ser mandatorias estas técnicas.
- Objetivos terapéuticos (**Tabla 7**):
  - Afectación cerebrovascular: prevenir tanto los eventos iniciales como la recurrencia de AIT/ACV como la aparición de lesiones radiológicas en RMN o TAC cerebral (hiperintensidades de la sustancia blanca) compatibles con manifestaciones de la enfermedad [81].
  - Dolor neuropático debido a compromiso de pequeña fibra: control del dolor y disminución de las crisis.
  - Dolor neuropático secundario a neuropatía por atrapamiento, caso del síndrome del túnel carpiano: control del dolor, incluso mediante cirugía descompresiva.
  - Evitar la aparición o estabilizar el tinnitus o el vértigo.

**Tabla 7.** Metas terapéuticas de otras manifestaciones neurológicas en la EF. Adaptado de Wanner y cols 2018 [81]

Síntoma	Objetivo terapéutico
<b>Hipoacusia</b>	<b>Hipoacusia</b>
Progresiva	Estabilizar la pérdida de audición
Súbita	Manejar las expectativas del paciente sobre el uso de tratamiento y la probabilidad de restaurar la audición
<b>Afectación gastrointestinal</b>	<b>Afectación gastrointestinal</b>
Generales	Mitigar los síntomas del TGI y mejorar la calidad de vida Monitorizar los síntomas del TGI usando escalas validadas (Roma III o GSRS), o la herramienta Bristol
Fases iniciales de la enfermedad	Disminuir o reducir los síntomas del TGI
Fases avanzadas de la enfermedad	Prevenir la progresión de los síntomas
<b>Hipohidrosis</b>	<b>Hipohidrosis</b>
General	Aumentar la sudación y disminuir los episodios de fiebre inesperadas



#### 1.4. Calidad de vida:

La evidencia clínica muestra que los pacientes con EF tienen una menor calidad de vida en comparación con la población general. Los factores que reducen la calidad de vida en la EF incluyen dolor crónico y crisis de dolor, síntomas gastrointestinales, pérdida de audición, inactividad física y fatiga. Es importante destacar que la carga del daño orgánico también afecta gravemente la calidad de vida. La insuficiencia renal y la edad avanzada son predictores de la disminución en la calidad de vida.

- Se cumplimentarán los cuestionarios SF36 (**Anexo 4**). En población pediátrica se empleará el cuestionario FPHPQ específico de salud y dolor en la EF [83].
- Cuestionarios y cribado de depresión: las guías NICE recomiendan estar alerta ante la posible existencia de una depresión mayor, particularmente en los casos de historia pasada de depresión o enfermedad física asociada a déficit funcional. Proponemos como base las preguntas de Whooley en cada visita y en caso de que al menos una de las dos sea afirmativa (sospecha de depresión) ampliar el cuestionario al BDI-II o CES-D (Disponibles). BDI-II consiste en 21 elementos autoinformados que evalúan la gravedad de los síntomas de la depresión, como se describe en la 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría utilizando escalas de respuesta de tipo Likert de 5 puntos.

## 2. DETERMINACIÓN DE NIVELES DE LISO-GB3

Determinación basal y control a los 3 meses tras el inicio de tratamiento. Se recomienda que los controles posteriores se efectúen cada 6 meses y tras efectuar un cambio en el tipo de tratamiento específico.

La recomendación en pacientes tratados con migalastat, es realizar controles de liso-Gb3 en intervalos similares. Sin embargo, en este grupo existe controversia sobre la utilidad de la determinación debido a que no se encuentra correlación entre los niveles y los cambios clínicos, por tanto, se insiste en vigilar principalmente la respuesta clínica [8].

La hipótesis de que liso-Gb3 puede no ser un buen biomarcador para monitorizar la respuesta al tratamiento de pacientes tratados con migalastat se basó en el análisis de un grupo compuesto en su mayoría por mujeres con fenotipo de inicio tardío, por lo que es posible que no se aplique a los hombres con fenotipo clásico [84]. En este sentido, como todo test analítico, la evaluación *in vitro* de la susceptibilidad a migalastat puede tener falsos positivos.

Debido a que se han evaluado más de 1.000 variantes génicas, y considerando una tasa de falsos positivos menor del 5% (la estimación habitual en los test estadísticos), sería de esperar que hubiera decenas de falsos positivos. Por otra parte, es preciso tener especial cuidado con los pacientes de fenotipo clásico y niveles altos de liso-Gb3, por las graves consecuencias que podría tener si se les trata con un medicamento al que no son susceptibles.

En este sentido, la susceptibilidad de la variante L294S no pudo ser confirmada por investigadores independientes que observaron un aumento dramático de liso-Gb3 y albuminuria en dos varones en los que se cambió de TRE a migalastat, con una disminución igualmente dramática de liso-Gb3 al retornar a TRE [85]. En estos casos, el aumento de liso-Gb3 con migalastat puede ser clínicamente significativo. En el ensayo clínico pivotal se incluyeron pacientes que se creían susceptibles, pero que, al optimizar el test de susceptibilidad, se demostró que no lo eran. En estos pacientes liso-Gb3 aumentó con migalastat [86].

### 3. OTRAS ANALÍTICAS ESPECÍFICAS EN PACIENTES TRATADOS CON TRE (AGALSIDASAS)

#### **3.1 Niveles de anticuerpos anti-agalsidasa IgG e IgE (respuesta y seguridad a la TRE)**

El impacto clínico del desarrollo de anticuerpos IgG en pacientes con EF sigue sin estar claro y, actualmente, la literatura carece de estudios integrales que analicen la presencia de anticuerpos antifármaco - antiagalsidasa de tipo inmunoglobulinas G (IgG) en pacientes con EF. La formación de anticuerpos IgE contra la TRE se relaciona con la aparición de reacciones adversas de tipo alérgico.

El mecanismo más aceptado que explica como modifica el efecto de estos anticuerpos a la TRE, es la asociación con la inhibición de la actividad de  $\alpha$ -Gal A *in vitro*, resultando en un menor aclaramiento de liso-Gb3. En este sentido, la determinación ayudaría a definir cambios en la forma de tratar con TRE para superar las respuestas inmunes (inmunotitulación) [87] y, potencialmente permitiría considerar en algunos casos el uso de fármacos inmunomoduladores para mejorar la respuesta [88,89].

La formación de anticuerpos antiagalsidasa parece estar determinada por el estado de negatividad para la presencia de "material inmune de reacción cruzada" (MIRC), correspondientes a varones con EF clásica sin enzima GLA y que son *naïve* para la TRE, lo que significa que ni siquiera existe una forma mutada o truncada de GLA endógeno que pueda ser reconocido por el sistema inmunológico como una molécula innata. En estos pacientes, la enzima infundida se reconocería como extraña y desencadenaría una respuesta inmunitaria humoral.

Una publicación reciente describe la incidencia de aparición de estos anticuerpos por fenotipos, determinando que en los varones con EF clásica aparecen en un 57% (55% TRE alfa vs. 71% TRE beta), en los varones con EF de inicio tardío en un 12% y en las mujeres no se forman [90,91].

Si bien es importante, la imposibilidad de realizar el estudio de forma rutinaria no debe llevar a la interrupción ni a los cambios de tratamientos, ya que esta última intervención no ha demostrado ningún beneficio. Los anticuerpos son cruzados entre ambas agalsidasas. En algunos centros fuera de Europa no siempre es posible realizar el dosaje de anticuerpos debido a la complejidad del envío de muestras refrigeradas. Por otra parte, el empleo de diferentes técnicas entre laboratorios no permite establecer una comparación entre los resultados [13].

- Anticuerpos antiagalsidasa tipo IgG (título neutralizante):
  - Los anticuerpos antiagalsidasa IgG serán detectables entre las infusiones 4 y 12 [92,93]. Las IgG1 anti-agalsidasa específicas son las más frecuentemente observadas, pero las concentraciones más altas son del subtipo IgG4 [94].
  - La determinación de los anticuerpos IgG se realiza mediante técnica de ELISA. También pueden realizarse estudios más complejos para clasificar estos anticuerpos como neutralizantes positivos o negativos [91].
  - Se recomienda determinar Anticuerpos contra r- $\alpha$ GAL A recombinante IgG antes de la primera infusión de TRE, cada 3 a 6 meses durante los primeros 18 meses de tratamiento y luego cada 6 a 12 meses hasta que se confirmen dos resultados negativos consecutivos.



**Tabla 8.** Plan de seguimiento en pacientes con EF en tratamiento específico: revisiones y pruebas complementarias

Sistema	Pruebas	Frecuencia
Revisiones generales	Anamnesis y exploración física completa: TA y FC Clase funcional NYHA Cuestionarios: adherencia En casos individualizados para determinar continuidad de la TRE: valoración funcional (Barthel, Lawton) y cognitiva (Pfeiffer, MEC)	Primer año: trimestral Segundo año: cada 6 meses Tercer año: anual
Valoración global	FOS MSSI, FASTEX Cuestionario RIP: FD-PRO	Inicial y en las revisiones sucesivas
Eficacia del tratamiento	Metabólico: liso-Gb3 plasmática	Inicial y al 6º mes en EF clásica Siguietes: anuales
	Anticuerpos antiagalsidasa tipo IgG (alfa o beta) según la TRE elegida**	
RAI	Anticuerpos antiagalsidasa IgE en pacientes con reacciones alérgicas frecuentes (en revisión)**	Individualizar la solicitud
Sistema	Pruebas	Frecuencia
Renal	A Creatinina, urea, sodio, potasio, FGe (CKD-EPI y en < 18 años Schwartz), cociente albumina/creatinina <hr/> Si FGe < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	En cada revisión
	A + Calcio, fósforo, PTHi, 25OH Vitamina D, albúmina, bicarbonato.	
	Ecografía renal	Inicial Siguietes: anuales
Cardiológico	NTproBNP, Troponina T	En cada revisión
	Electrocardiograma	Inicial Siguietes: anuales
	RMN cardíaca /mapeo T1	Inicial Siguietes: cada 2 años, según criterio No recomendado en niños
	Ecocardiograma TT: convencional Técnica de rastreo de moteado* strain	Inicial Siguiete: anual y luego cada 2 años
	Holter 24 horas	Inicial Siguietes: anuales No recomendado en niños

(la tabla continua en página siguiente)

Sistema	Pruebas	Frecuencia
Neurológico	Cerebrovascular	
	RMN cerebral	Basal
	TAC cerebral	Siguiente: cada 2 años, según criterio En ictus o contraindicación de RMN
	Sistema nervioso periférico	
	Evaluación y antecedentes del dolor: escala de medición del dolor, como cuestionario FPQ ( <i>Fabry Pain Questionnaire</i> ), <i>Neuropathic Pain Symptom Inventory</i> o <i>Brief Pain Inventory</i> (BPI)	Inicial y anual
	Síntomas digestivos. Cuestionario GRTR Otros: cuestionario RIP: FABPRO GI	Inicial y según criterio clínico
	Síntomas vegetativos mediante presión arterial ortostática	Según criterio clínico No recomendado en niños
Intolerancia al frío y al calor [pruebas sensitivas cuantitativas, y umbrales vibratorios (QST)]	Inicial y cuando esté clínicamente indicado	
ORL	Alteraciones auditivas	Audiometría En menores de 5 años emisiones acústicas y potenciales auditivos evocados En mayores de 5 años: audiometría tonal, acufenometría anual
Oftalmológico	Exploración oftalmológica	Inicial y cuando esté clínicamente indicado
Calidad de vida	Cuestionarios SF36(V2) Depresión: Whooley. BDI-II o CES-D En pediatría: FPHPQ	Inicial Siguietes: anuales
Dermatológico	Angioqueratoma: tto con luz pulsada intensa	Inicial, anual, a criterio
** Solo para agalsidasas Cuestionarios RIP: Resultados informados por el paciente		



#### 4. VALORACIÓN GLOBAL - PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD:

Existen diferentes escalas validadas para realizar esta valoración, pudiendo emplearse el índice de puntuación de gravedad de Mainz (MSSI) o la adaptación de la encuesta de resultados de Fabry del MSSI (FOS-MSSI). Por otra parte, el índice FASTEX (2014), es una herramienta de aparición posterior que también puede ser útil para determinar la estabilidad o progresión de la EF (<https://www.fastex.online>) [95].

#### 5. OTRAS HERRAMIENTAS:

*Fabry Disease-Patient reported outcome* (FD-PRO): es un instrumento específico tipo PRO (RIP: resultados informados por el paciente) que evalúa los síntomas clásicos y no clásicos, con fuertes propiedades psicométricas y estadísticas que indican que es una medida confiable, válida, fácil de usar y robusta de la gravedad de los síntomas de EF, con una carga mínima de administración. El instrumento es apropiado para medir la gravedad general de los síntomas y es aplicable para su uso en estudios clínicos [96]. Evalúa 19 ítems y se realiza 24 horas antes de la evaluación del paciente.

## CRITERIOS PARA NO INICIAR O SUSPENDER EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO

No existen criterios definidos de fracaso terapéutico con tratamiento específico en pacientes con EF. La aplicación de las recomendaciones y las decisiones finales sobre el tratamiento serán individualizadas, teniendo en cuenta las características de la EF, las enfermedades concomitantes y las preferencias personales del paciente en todo momento.

Como referencia consideramos las recomendaciones del Grupo de Trabajo Europeo de EF de 2015, adaptadas en la GPC española de 2018. Los criterios serán aplicados tanto a hombres como mujeres con EF, sin importar el fenotipo. La **tabla 9** fue elaborada cuando migalastat todavía no estaba autorizado. Por lógica, criterios similares aplican a este tratamiento oral.

**Tabla 9.** Criterios para no iniciar o suspender la TRE [97,98]

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



## SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON EF NO TRATADOS

Mujeres con EF clásica y hombres con EF fenotipo no clásico (EFNC):

- Revisiones cada 2 años hasta los 30 años. Después de los 30 años revisiones anuales
- Analítica, ECG en cada revisión
- Edad > 20 años: RMN cardíaca cada 2 años
- Edad > 30 años: RMN cerebral cada 4 años, RMN cardíaca y ecocardiograma TT cada 2 años

Mujeres con EF fenotipo no clásico (EFNC):

- Edad < 30 años: no requiere revisiones
- Edad > 30 años: revisiones cada 5 años con analítica
- A partir de los 40 años: + RMN cerebral, RMN cardíaca y ecocardiograma TT cada 5 años

**Tabla 10.** Plan de seguimiento con pruebas de imagen en pacientes con EF. Adaptación de las guías neerlandesas de 2021 [42]

Fenotipo	Característica	Periodicidad en años			
		Revisiones	RMN cerebral	RMN cardíaca	Ecocardio TT Strain
Hombres con EF clásica	Edad (años)				
	> 10	1	5	-	2
	> 20	1	3	2	2
Mujeres con EF clásica Hombres con EF no clásica	> 30	1	2	2	2
	> 10	2	-	-	-
	> 20	2	-	2	2
Mujeres con EF no clásica	> 30	1	4	2	2
	< 30	No requiere	-	-	-
	> 30	5	-	-	-
	> 40	5	5	5	5

# ANEXO 1

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO

### LIMITACIONES EN EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA EF

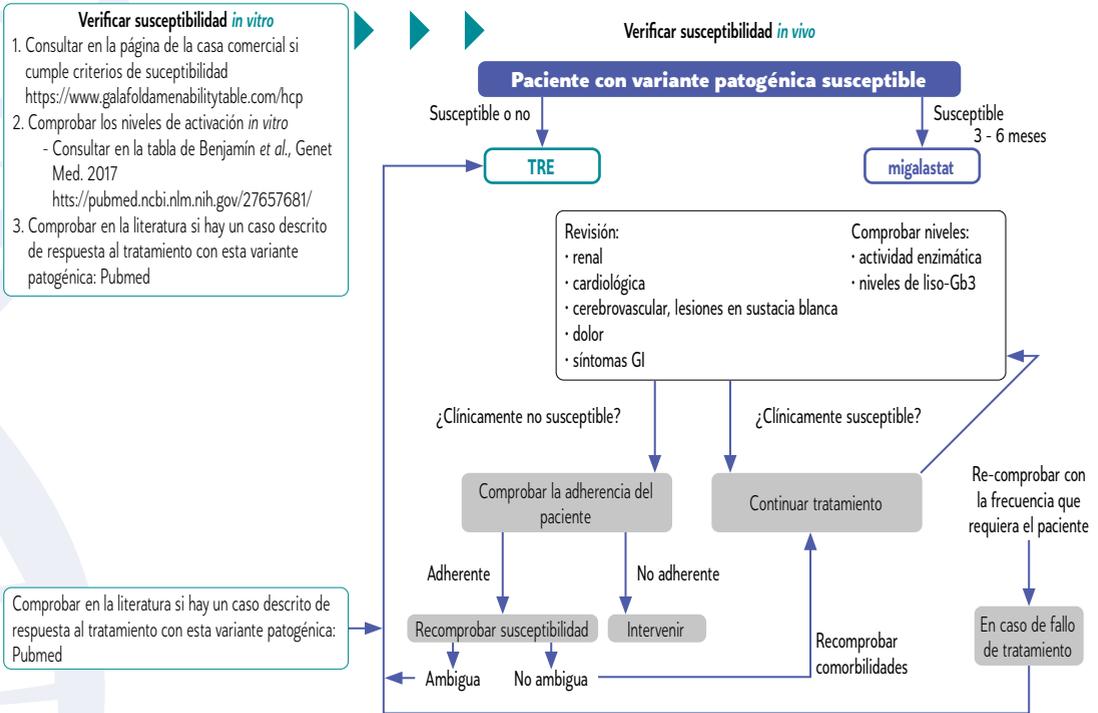
#### *Concepto de susceptibilidad "amenabilidad":*

Este concepto es de interés para conocer si la variante patogénica causante de la EF detectada es susceptible (respondedora), es decir, si se aumenta la actividad de la enzima en presencia de migalastat medida en un test *in vitro* según unos criterios establecidos por la casa comercial. Se estima que entre el 35 al 50% de las mutaciones serían respondedoras.

El criterio para definir si una enzima mutante de GLA es susceptible o no al tratamiento con migalastat se establece según la metodología del *Good Laboratory Practice - HEK* (GLP-HEK) publicada por Benjamín y cols. [99]. La prueba se caracteriza por introducir un vector con la secuencia genética mutante de la proteína en células en cultivo HEK 293 y se mide la actividad de la GLA en estas células cuando están incubadas o no con 10  $\mu\text{M}$  de migalastat. Se comparan estas actividades con la de la proteína salvaje (sin alteraciones genéticas). Por definición una mutación es susceptible si en presencia de migalastat se consigue un incremento de actividad absoluta de al menos un 3% y de al menos 1,2 veces de actividad relativa, debiendo cumplirse ambos criterios. En aquellas enzimas mutantes con una actividad residual indetectable, cumplir el criterio de activación relativa es matemáticamente imposible, por lo que se acepta como suficiente cumplir el criterio de aumento absoluto del 3% [8].

Conocer la definición es importante para explicar que la susceptibilidad no es un concepto binario y tiene matices, debido a que no todos los mutantes son susceptibles en el mismo grado. Se ha descrito que hay un número considerable de mutaciones que no superan el punto de corte del 30% que marca la actividad enzimática sugerida para pasar de niveles patogénicos a no patogénicos. En las variantes patogénicas susceptibles, el rango de actividad relativa que se consigue con migalastat oscila entre 1,2 a 30,4 veces, lo que puede explicar la variabilidad en la respuesta bioquímica observada [100]. De hecho, existen casos de pacientes publicados considerados "susceptibles" donde se ha visto un incremento de niveles de liso-Gb3 y/o un empeoramiento clínico [8,101].

Aunque se ha hipotetizado, a partir de datos en células en cultivos, que el aumento marginal (1-5%) de la actividad de un mutante patogénico de la GLA puede ser suficiente para generar un impacto clínico; existe controversia en que el hallazgo sea extrapolable a los pacientes [102]. Se han publicado otros ensayos evaluando la susceptibilidad *in vitro* para comprobar la reproducibilidad de dicha categorización. En los resultados de estos trabajos, algunos mutantes categorizados como susceptibles por Benjamín resultaban no serlo y viceversa [84,103]. Por ello, antes de iniciar el tratamiento con migalastat sería conveniente revisar otras bases de datos, el grado de activación que se alcanza en los ensayos *in vitro* y los casos clínicos publicados que incluyan la variante. Además, si en el paciente tratado con migalastat no se objetiva correlación entre la respuesta clínica esperable y la susceptibilidad teórica *in vitro*, tras descartar fallos de adherencia terapéutica, deberíamos reconsultar si existen nuevas publicaciones que describan la variante y en los casos en que la susceptibilidad *in vitro* sea ambigua, considerar el cambio de migalastat por TRE [8].



**Figura 4.** Algoritmo de tratamiento con migalastat (Galafold®) y cambio a TRE. Adaptada de Lenders y cols. [8]

Respecto a la medición de la actividad enzimática *in vivo* mencionada en la **figura 4**, debemos tener en cuenta que, por la capacidad inhibitoria de migalastat, si se hace la determinación muy cerca de la toma del fármaco podemos encontrarnos con una actividad inferior a la basal del paciente. Por el contrario, si la determinación se efectúa muy distante de la toma, podemos encontrarnos con valores similares al basal por la desaparición del fármaco en plasma.

La lista de las variantes susceptibles se puede consultar online (<https://www.galafoldamenabilitytable.com/hcp>) aunque en esta web no se ofrece información sobre los porcentajes de activación obtenidos en el ensayo *in vitro* y tampoco de la patogénesis de las mismas. Basándose en el mecanismo de acción de migalastat y los datos de respuesta al tratamiento *in vivo*, propios y publicados, Lenders y colaboradores han propuesto que las variantes patogénicas susceptibles se pueden agrupar en cuatro categorías (**Tabla 11**) [8].

**Tabla 11.** Categorías de variantes susceptibles [8]

	Variante	Conducta
1	Variantes genéticas "susceptibles" no patogénicas	No se deben tratar
2	Mutaciones susceptibles El paciente afectado se beneficia del tratamiento con migalastat	El fármaco aumenta la actividad endógena de $\alpha$ -Gal A de niveles patogénicos hasta niveles normales o superiores
3	Mutaciones que parecen ser solo levemente tratables  "Ambiguos"	La actividad endógena de $\alpha$ -Gal A solo aumenta de forma leve y probablemente todavía dentro de un nivel patógeno, sin o con poco efecto sobre la reducción de liso-Gb3 Actualmente, no está claro si los pacientes con estas mutaciones realmente se beneficiarán del tratamiento con migalastat
4	Mutaciones o pacientes en los que paradójicamente se inhibirá la enzima	Debido a la función inhibitoria de migalastat, pueden existir mutaciones o pacientes en los que el fármaco sea inhibitorio a la dosis administrada

### FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ESPECÍFICO

- **Sexo:** los varones suelen presentarse como formas clásicas si tienen variantes patogénicas graves y tienen niveles más elevados de liso-Gb3. También hay varones de inicio tardío.
- **Momento de inicio del tratamiento:** cuanto más avanzada la enfermedad (fibrosis cardíaca, ERC avanzada, ACV), peor respuesta.
- **Biodistribución ineficiente:** se ha visto en estudios comparativos que agalsidasa beta limpia el podocito de forma mucho más eficiente que agalsidasa alfa, lo que parece esperable, dado que se emplea una dosis cinco veces mayor, que resulta en un área bajo la curva de actividad enzimática intracelular casi diez veces mayor. Sin embargo, no se disponen datos de otros tejidos internos como podrían ser los cardiomiocitos.
- **Acumulación en tejidos internos:** en los dos fenotipos (clásico e inicio tardío) el Gb3 se acumula en los tejidos internos (podocitos), mientras que solo en los fenotipos clásicos, la acumulación también ocurre a nivel endotelial. Hay que elegir un tratamiento con capacidad de aclarar tejidos internos. Esto sugiere que, aunque pueda parecer contraintuitivo, las variantes de comienzo tardío deben tratarse con la misma intensidad de tratamiento que las formas clásicas, ya que las células afectadas son más difíciles de aclarar de glicolípidos.
- En el caso de la TRE, además tendría que tenerse en cuenta la **formación de anticuerpos antidrogas (ADA)** contra r- $\alpha$ GAL A recombinante: los títulos más altos de ADA *in vitro* se asociaron con una menor reducción de la liso-Gb3 en plasma.



## EVIDENCIAS CLÍNICAS

Para poder analizar los estudios de forma crítica, es importante tener en cuenta diferentes cuestiones sobre la fisiopatología de la enfermedad y la población incluida en los ensayos. Los hombres con EFC son la población con mayor carga de enfermedad y que empeorará de forma más rápida. Los fenotipos de inicio tardío también desarrollarán eventos con un decalaje aproximado de 10 años [13], por lo que su sobrerepresentación en los estudios puede estar sobreestimando su eficacia [104]. Lo mismo puede ocurrir con las mujeres.

Aunque las mujeres pueden estar tan afectadas como los hombres, su evolución es muy difícil de predecir porque no existen formas claramente aceptadas de valorar la lionización según los órganos y estas técnicas no se aplican en la inclusión de pacientes en los estudios. Por los datos publicados, las mujeres de media cursarán con una enfermedad más leve. Es por ello, que un reciente consenso de expertos recomienda realizar estudios clínicos para nuevos fármacos con varones clásicos, y una vez demostrada ahí la eficacia, replicar los estudios en mujeres y en fenotipos tardíos para evitar introducir sesgos [105].

Esto aplica también a los estudios observacionales, añadiendo que en los retrospectivos o de registro, puede existir un sesgo de selección que sobreestime el efecto. Por ejemplo, si se incluyen los datos de un registro en los que se tengan datos basales y a cinco años del FGGe, no estaremos contabilizando a los pacientes fallecidos, a los pacientes que acabaron en TRS o a los que cambiaron de terapia en ese periodo [104].

### Estudios pivotaes:

**Tabla 12.** Comparativa de estudios pivotaes de las moléculas actualmente aprobadas para el tratamiento de la EF

Principio activo (nombre comercial) dosis	Fase	N Fenotipo Distribución por sexo	Diseño	Objetivo primario (OP) N de pacientes usados para el análisis del OP	Comentario
Agalsidasa alfa <sup>^</sup> (Replagal <sup>®</sup> ) 0,2 mg/kg/C2S	II [106]	26 100% hombres	PBO vs. alfa	Dolor: disminución significativa p = 0,02 26 pacientes	En el artículo de Desnick del 2004 [102], se explican los comentarios de la FDA respecto a estos dos estudios y las razones que llevaron a denegar la autorización de Replagal <sup>®</sup> por la FDA
	III [107]	15 100% hombres	PBO vs. alfa	Limpieza endotelio cardiaco: NS; +9% vs. -19%; p = 0,42 Los 15 completan el estudio, en la "Figura 1" del artículo se cuentan 14 pacientes. anos.	
	III	80 Sin datos publicados	PBO vs. alfa	Cambio de la TFGe anualizada: los datos exactos se desconocen. Numéricamente peor que placebo. Sin datos de la significancia	Los datos de este estudio nunca se publicaron de forma individualizada, pero los resultados se recogen en la publicación de Ortiz [104], elaborado a partir del informe de evaluación de la FDA de agalsidasa alfa, publicada online hasta hace unos 3-4 años

(la tabla continua en página siguiente)

<b>Agalsidasa beta<sup>^^</sup></b> (Fabrazyme <sup>®</sup> ) 1 mg/kg/C2S	III [108]	58 Clásicos 97% hombres	PBO vs. beta	% de pacientes con limpieza de Gb3 del 100% del endotelio renal: significativo (69% vs. 0%; p < 0,001) Todos los aleatorizados fueron incluidos	En Desnick 2004 [102] se explica como este es un objetivo primario subrogado, que requiere un posterior fase IV que evalúe un objetivo primario clínico
	IV [51]	82 Clásicos 88% hombres	PBO vs. beta	Análisis por ITT del tiempo hasta el primer evento: NS HR ajustado por proteinuria como se preespecificaba por protocolo: HR 0,39 (IC 95%: 0,16 hasta 0,93); p = 0,034 Todos los aleatorizados fueron incluidos	En un análisis preespecificado por protocolo (pacientes adherentes) ajustado por proteinuria: HR 0,39 (IC 95%: 0,16 hasta 0,93); p = 0,034
<b>Migalastat (Galafold<sup>®</sup>)</b>	III [85]	Aleatorizados: 67 64% mujeres Susceptibles: 50 Clásicas 30% No-clásica:1% Clásica y no-clásica:3% Desconocido: 16% 64% mujeres	PBO vs. Migalastat	% de pacientes con aclaramiento del ≥50% del endotelio renal: NS; 9/32 (28%) vs. 13/32 (41%); p = 0,3 Calculado con datos de 64 pacientes	Objetivo <i>ad hoc</i> : % de aclaramiento medio del endotelio renal: plcb 0,07 ± 0,13 vs. migalastat -0,25 ± 0,10; p = 0,008 Análisis realizado con 45 pacientes, no con los 50 susceptibles
	III [109]	Aleatorizados: 57 56% mujeres Susceptibles: 53  Según la literatura: 21 mutaciones no-clásicas 19 mutaciones clásicas 11 mutaciones desconocidas 2 mutaciones clásicas y no-clásicas Sin datos del porcentaje de mujeres	Migalastat vs.TRE	OP co-primario: cambio anualizado desde el basal hasta los 18 meses enTFGe usando la fórmula CKD-EPI y la TFGm por aclaramiento de iohexol: el criterio de comparabilidad fijado entre ambas ramas de tratamiento se cumplió: que no haya una diferencia en las medias superior a 2,2 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /año y que solapen en >50% los intervalos de confianza-95%. 5 pacientes susceptibles retiran el consentimiento (2 en tto con con migalastat, 3 con TRE) y no son incluidos en el análisis	2/3 de los pacientes en TRE con alfa previamente y en la rama comparadora
<p><sup>^</sup> La dosis de 0,2 mg/kg se eligió a partir de datos de un ensayo de fase I que testó 5 dosis, siendo la mayor de las dosis testadas la de 0,1 mg/kg.</p> <p><sup>^^</sup> La dosis de 1 mg/kg se eligió a partir de datos de un ensayo de fase I que testó dosis de 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg y 3,0 mg/kg.</p>					



#### **Estudios cara a cara aleatorizados:**

Al margen de los estudios pivotaes, sólo existen dos estudios y estos compararon agalsidasas alfa y beta.

- Estudio de la Iniciativa Fabry Canadiense (CFDI: *Canadian Fabry Disease Initiative*) [53]:

Diseño: estudio aleatorizado de pacientes *naïve* en el que se comparan ambas enzimas a sus dosis autorizadas. Seguimiento a 10 años evaluando eventos renales, cardiacos y neurológicos.

Resultados: sólo están disponibles en formato póster del congreso SSIEM (*Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*, P-373) de septiembre de 2018. El tamaño muestral alcanzado estuvo muy por debajo del previsto (132/600), por lo que no contó con la suficiente potencia para determinar diferencias estadísticas en el objetivo 1º que evaluaba eventos.

Aun así, se aprecian diferencias significativas en eventos renales en varones 132 eventos/1000 pacientes año vs. 37, 2 eventos/1000 pacientes año, así como una tendencia de una menor tasa de descenso del filtrado renal en los tratados con beta vs. alfa (-1,98 vs. -4,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año; p = 0,09). No hubo diferencias ni en mujeres ni en hombres en eventos neurológicos o cardiacos. Los eventos renales en varones fueron los más frecuentes del total de los eventos y hubo muy pocos eventos renales en mujeres.

- Estudio comparativo con las dos enzimas a una dosis de 0,2 mg/kg cada 2 semanas [110]:

Consideraciones: emplean una dosis 5 veces inferior a la autorizada para beta.

Diseño: es un estudio aleatorizado prospectivo de pacientes *naïve* en el que se comparan ambas enzimas. El objetivo principal fue evaluar mediante ecocardiografía la masa ventricular izquierda (MVI).

Resultados: a los 12 meses, no hubo una diferencia significativa en la reducción de la MVI en ninguna de las dos ramas de tratamiento. La mediana de cambio fue -11% (-23 g, rango - 167 a 136 g, p = 0,51) con alfa y de -15% (-46 g, rango -226 a 131g, p = 0,17) con beta. No hubo diferencias en las ramas de tratamiento (p = 0,3.).

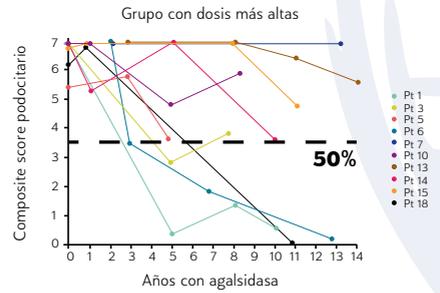
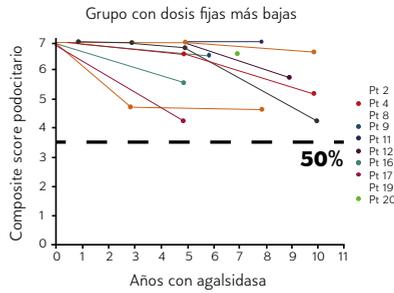
#### **Estudios de aclaramiento de Gb3 en podocitos:**

Los podocitos juegan un papel fundamental en la progresión de la enfermedad renal crónica. Estas células son de acceso más complicado a la TRE en comparación con las células endoteliales y además acumulan depósitos de Gb3 durante su ciclo vital ya que no se recambian, al contrario que las células endoteliales.

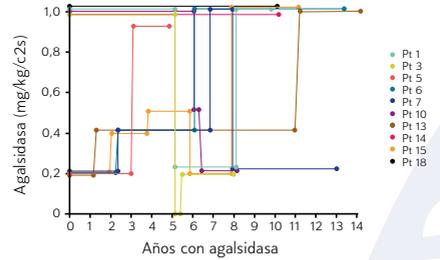
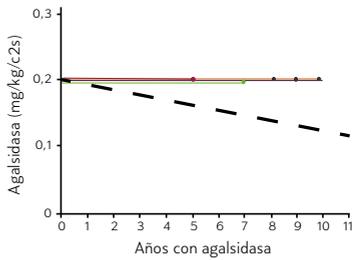
- Biopsias seriadas del grupo noruego: este grupo realiza biopsias de seguimiento a sus pacientes Fabry desde la infancia y cuantifica por un método semicuantitativo las inclusiones de Gb3 [55].

El artículo de seguimiento a más largo plazo que tienen publicado hasta la fecha muestra las biopsias de pacientes tratados a una dosis constante de alfa frente a pacientes tratados con alfa o con beta a diferentes dosis. Estos cambios de dosis se debieron a un periodo de desabasteciendo de beta por una infección vírica de los biorreactores donde producían la enzima.

**INCLUSIONES EN PODOCITOS**  
(composite score)



**DOSIS AGALSIDASA**



**INCLUSIONES EN PODOCITOS**  
(composite score)

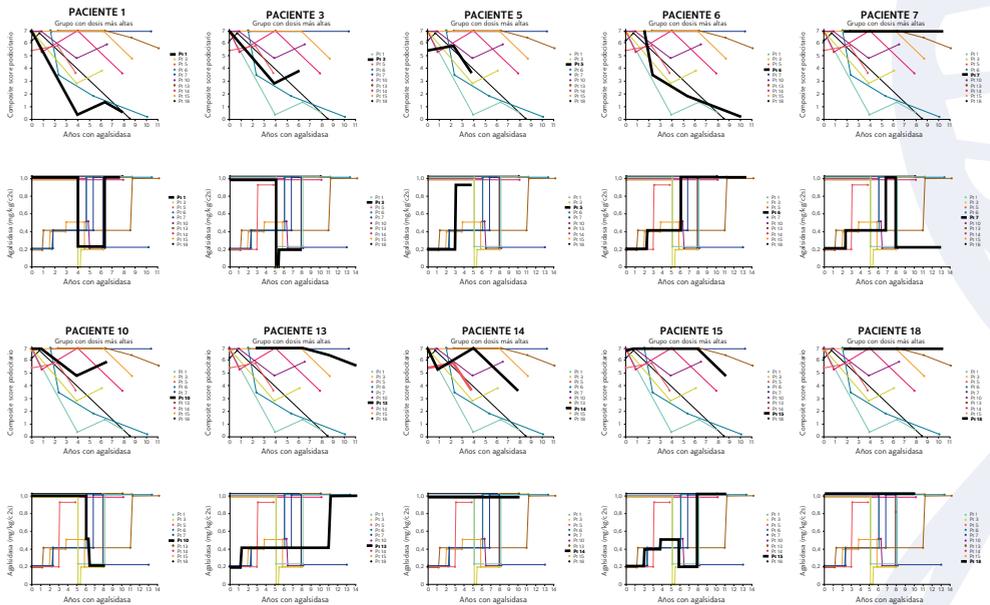


Figura 5. Diferencia en el aclaramiento de podocitos según la dosis administrada. Adaptada de Skruny y cols. [55]

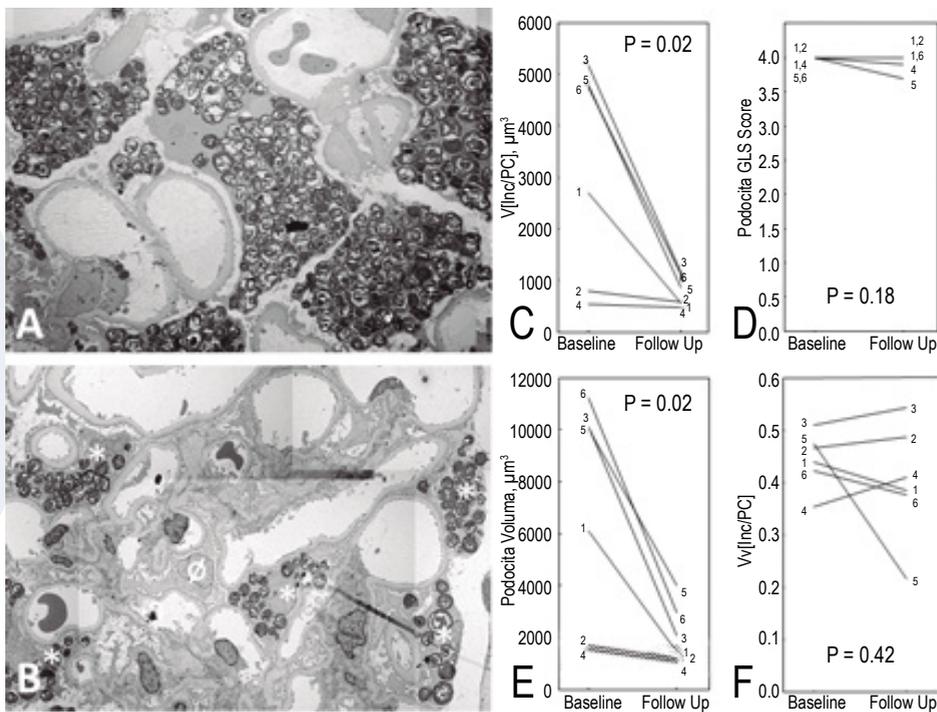


**Análisis de biopsias por una metodología más sensible:**

El grupo de Nafajian ha diseñado una forma de evaluación de depósitos que tiene en cuenta la disminución del volumen de los podocitos al disminuir los depósitos de Gb3, con lo que se aumenta la sensibilidad de la detección de eliminación de los depósitos por las diferentes terapias. Este grupo ha analizado muestras de pacientes incluidos en los estudios pivotaes de agalsidasa beta y de migalstatat [111].

• Aclaramiento con agalsidasa beta:

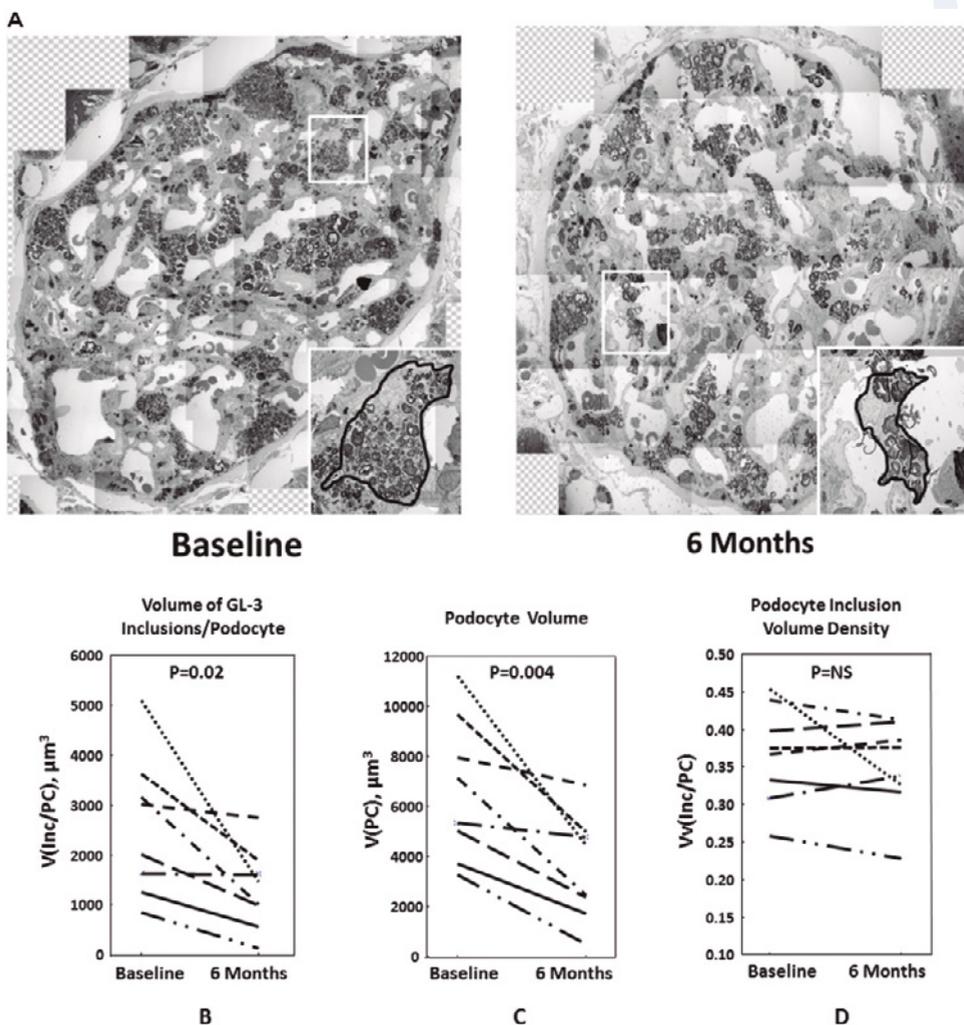
- En este estudio [111], recuperan biopsias del estudio pivotal fase III (N=5) y una biopsia de un paciente ajeno al estudio (N=1). Todos los pacientes habían sido tratados durante 11-12 meses con agalsidasa beta. También se incluyó una muestra de pacientes sanos.



**Figura 6.** Un glomérulo representativo de un paciente antes (A) y después (B). El volumen total de inclusiones por podocito V(Incl/PC) por esta técnica disminuyó significativamente,  $p = 0,02$  (panel C), pero esta disminución no hubiese sido detectada por el método semicuantitativo,  $p = 0,18$  (panel D). El volumen total de los podocitos también disminuyó significativamente,  $p = 0,02$  (panel E). El área gris muestra el área media de 5 donantes sanos y no había diferencias significativas entre estos y los pacientes tras el tratamiento. No hubo diferencias en la fracción del citoplasma podocitario ocupado por Gb3 [Vv(Incl/PC)],  $p = 0,42$  ((panel E). Extraída de Najafian y cols. [111]

• Aclaramiento con migalstatat:

- Emplearon la misma técnica para analizar las biopsias de 8 pacientes con variantes patogénicas susceptibles del estudio FIII FACETS tras 6 meses de tratamiento. Se observó respuesta en 6/8 pacientes (75%) [112].



**Figura 7.** Se muestra un glomérulo representativo del mismo paciente antes y después del tratamiento (panel A). El volumen total de inclusiones por podocito  $V(Inc/PC)$  se redujo significativamente,  $p = 0,2$ , panel B), así como el volumen medio de los podocitos,  $p = 0,004$  (panel C) mientras que no hubo diferencias en la fracción del citoplasma de los podocitos ocupado por Gb3  $Vv(Inc/PC)$  (panel D). Extraída de Mauer M y cols. [112]

#### Estudios observacionales de vida real:

· Fabry Registry:

- El Registro Fabry es la base de datos internacional con más pacientes incluidos. En un análisis de más de 1.000 pacientes con fenotipo clásico tratados con agalsidasa beta, se observó una disminución de eventos tras 6 meses de tratamiento, en todas las categorías analizadas, dicha reducción fue mayor en varones y en aquellos pacientes que iniciaron terapia con una edad  $\geq 40$  años. No se ha publicado ningún estudio de estas características con las otras dos moléculas [52,86].



• Estudio de cohortes:

- Este estudio observacional retrospectivo incluyó el mayor número de pacientes publicados a la fecha (N=387) y contó con datos de pacientes europeos y canadienses tratados con alfa y beta [113]. Este artículo puede reflejar la práctica clínica habitual, ya que los pacientes tratados con beta eran más severos en comparación con alfa: el doble porcentualmente de pacientes varones clásicos, con tres veces más de eventos previos al inicio de terapia, con una media de liso-Gb3 ocho veces superior y con peor función renal. Esto ejemplifica el posible sesgo que puede existir cuando se interpretan estudios observacionales de los tratamientos específicos para la EF.

No hubo diferencias significativas en el número de eventos. Los niveles de liso-Gb3 disminuyeron más marcadamente en aquellos tratados con beta. No hubo diferencias significativas en este marcador en pacientes con anticuerpos anti-enzima o sin ellos, al contrario que con los pacientes tratados con alfa. Tampoco hubo diferencias en la evolución del FGc. Por el contrario, en los tratados con beta, si se evidenció un mayor número de pacientes en los que disminuyó la MVI (evaluado por ecocardiografía).

**Estudios de cambio de enzima:**

- Debido al desabastecimiento de beta por la contaminación, hay varias publicaciones que han recogido los efectos de cambio de enzima/dosis, los dos citados por una reciente revisión se comentan más en detalle [86].

En ninguno de los estudios se identificaron problemas de seguridad.

- Estudio de Kramer: estudio prospectivo multicéntrico realizado en Alemania con un tamaño muestral de 89-112 pacientes. Incluyeron pacientes tratados con agalsidasa beta con una media de 39±29 meses. Los pacientes cambiaron a agalsidasa alfa o redujeron la dosis de beta a la mitad durante el primer año del estudio [114]. Fueron asignados a una u otra rama en función de un diálogo entre el médico y el paciente. Los más graves, varones, con menor actividad de  $\alpha$ -Gal A, mayor masa del ventrículo izquierdo o con más dolor crónico neuropático mantuvieron la dosis regular de beta. En los pacientes que disminuyeron dosis, se observó una disminución significativa de la TFGc, aumentaron significativamente el MSSl score, la frecuencia de crisis de dolor, el dolor crónico y el dolor gastrointestinal.

En el siguiente año del estudio, los pacientes que estaban con dosis reducida de beta pasaron a alfa [115] y en el último año del estudio, algunos de los pacientes con alfa volvieron a pasar a beta (grupo *re-switch*) [116]. Mientras que en los pacientes tratados con beta durante todo el periodo del estudio la TFGc se mantuvo estable, en aquellos tratados con alfa siguió disminuyendo de forma significativa. Por otro lado, los pacientes del grupo *re-switch* atenuaron la caída del filtrado significativamente.

- Estudio de Ripeau: estudio retrospectivo multicéntrico realizado en Argentina y Venezuela, con un tamaño muestral de 33 pacientes. El ensayo evaluó el cambio de beta a alfa, con un periodo de seguimiento de dos años. No se observaron cambios en eficacia a nivel renal, cardiológico, ni en escalas específicas de Fabry [117]. Las diferencias con el estudio anterior, es posible que se deban a una menor carga de enfermedad basal y al menor tamaño muestral [113].

### *Otras guías y protocolos de tratamiento:*

#### **Guías Canadienses de 2018:**

Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/1LIU6hslxnWCefZZMrFe6FTktz\\_8FiAkh/view](https://drive.google.com/file/d/1LIU6hslxnWCefZZMrFe6FTktz_8FiAkh/view) (consultado el 1 de septiembre de 2022).

La terapia de elección debería ser individualizada para cada paciente en una discusión con su médico.

Respecto a migalastat, recomiendan valorar el grado de afectación por órgano ya que no se ha testado en pacientes avanzados y tener una especial consideración en cuanto a la adherencia. También se recoge la importancia de un seguimiento más estrecho, seis meses durante los primeros cinco años en aquellos pacientes cambiados desde TRE.

Recoge que en los estudios pivotaes se han visto efectos favorables en la función renal vs. placebo, en la MVI y en la reducción de diarrea. Los pacientes en tratamiento a largo plazo que cambiaron a migalastat mostraron estabilidad de la función renal y en los parámetros cardiacos. Sin embargo, cita que las poblaciones de los estudios tenían una carga de enfermedad leve con bajos niveles de proteinuria.

También menciona los problemas entorno a la definición y determinación de las variantes patogénicas susceptibles, por lo que habría que reevaluar la susceptibilidad en aquellos pacientes que presenten empeoramiento de sus parámetros clínicos.

Respecto a las TRE, describen que agalsidasa beta se puede considerar como primera opción en los pacientes varones clásicos, mientras que cualquiera de las dos terapias enzimáticas pueden ser consideradas en los fenotipos no clásicos, mujeres o pacientes con una esperanza de vida de menos de 10 años. La cifra de los 10 años, está basada en la duración del estudio de la CFDI, que sólo obtuvo un 20% del reclutamiento para que el estudio tuviese la potencia estadística para ver diferencias en su objetivo primario.

#### **Protocolo de Países Bajos de 2021:**

Disponible en: <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm> (consultado el 1 de septiembre de 2022).

Establece que la elección del tratamiento específico es una decisión entre el paciente y su médico. Dada una reducción más robusta del biomarcador liso-Gb3 y un potencial mejor efecto en la hipertrofia cardiaca y en la tasa de complicaciones en los pacientes tratados con beta vs. alfa, en la mayor parte de los pacientes se prescribirá beta. En casos individuales, alfa puede ser preferida debido a los tiempos de infusión más cortos, menor tasa de reacciones asociadas a la infusión y la formación de anticuerpos contra la TRE (que puede estar relacionado con la dosis).

Actualmente migalastat no está aprobada en los Países Bajos ya que el Ministerio de Sanidad decidió no reembolsarla debido a la ausencia de evidencia robusta en su efectividad terapéutica.



### **Biodisponibilidad:**

A diferencia de migalastat, las TRE no atraviesan la barrera hematoencefálica. Sin embargo, ello no significa que no haya respuesta a la TRE a nivel cerebrovascular. Este aspecto fue evaluado en un estudio de Fellgiebel en 2014, en el que consideró la carga de la enfermedad, afectación de la sustancia blanca y la respuesta al tratamiento con agalsidasa beta frente a placebo [119]. Se objetivó como la carga de las lesiones en la sustancia blanca de los pacientes tratados con beta tenía más probabilidades de permanecer estable, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Se concluyó además que la TRE puede reducir la progresión de la enfermedad vascular, incluso en pacientes con EF avanzada, lo que sugiere que el tratamiento temprano puede estabilizar la progresión de la liso-Gb3 y el riesgo de accidente cerebrovascular.

Un estudio evaluó la actividad enzimática en células mononucleares de sangre periférica. Se determinó el área bajo la curva (AUC) de la actividad enzimática entre dos infusiones (intervalo de 14 días) de pacientes Fabry [50]. Se evaluaron tres dosis diferentes de agalsidasas, 0,5 y 1 mg/kg de beta y 0,2 mg/kg de alfa. El aumento de 2 veces la dosis de beta aumentó en 3,8 veces el AUC de la actividad enzimática, mientras que hubo una diferencia de 9,7 veces cuando se comparó el AUC de 1 mg/kg de beta con el de 0,2 mg/kg de alfa, y no las 5 veces que cabría esperar por la diferencia de dosis.

Estos datos están en línea con el estudio de Sakuraba y cols. [120] realizado en ratones Fabry, en los que se evaluó la actividad enzimática en diferentes tejidos, con dosis de 0,5 y 3 mg/kg de ambas enzimas. La actividad aumentó de forma similar en hígado para ambas enzimas a la misma dosis, pero fue mucho más marcado con la dosis de 3 mg/kg. Sin embargo, en corazón y riñón, empleando la dosis de 3 mg/kg, beta consiguió unas actividades enzimáticas de 3 y de 2 veces más respectivamente. En este estudio se sacrificaban los ratones a las dos horas de la infusión, es decir, se hacía una medida puntual y no se evaluaba el AUC como en el anterior.

En cuanto a los datos de migalastat en combinación con agalsidasas, el estudio de Warnock y cols. [50] evaluó el AUC de la actividad enzimática, pero no incluyeron los resultados del grupo control de pacientes tratados solo con migalastat. Existe no obstante otro artículo reciente en la literatura en la que se emplean ratones WT para la GLA para evaluar la biodistribución de migalastat [121]. En este, se observaron concentraciones muy variables en los tejidos, siendo el riñón donde se encontraron las concentraciones más altas. Desafortunadamente, se midió la concentración de migalastat y no la actividad enzimática lo que dificulta llegar a conclusiones, fundamentalmente porque la concentración es un factor determinante para conseguir un grado óptimo de activación de la enzima y ya que una concentración demasiado elevada puede inhibirla [122].

### **PUNTOS CLAVE:**

- Las evidencias demuestran un mejor efecto sobre la MVI en el primer año de tratamiento, mayor respuesta a los anticuerpos y una menor tasa de complicaciones en pacientes tratados con agalsidasa beta frente agalsidasa alfa, por lo que "en la mayoría de los pacientes se indicará agalsidasa beta".
- Basados en las guías canadienses, agalsidasa beta puede considerarse como la primera opción en pacientes varones con fenotipo clásico que inician una terapia específica para la enfermedad [123]. En casos individuales, la agalsidasa alfa puede ser preferida, dado el tiempo de infusión más corto y una tasa más baja de reacciones relacionadas con la infusión y formación de anticuerpos antifármaco (que pueden estar relacionados con la dosis).
- La disminución de la liso-Gb3 plasmática muestra una respuesta dosis dependiente, donde la dosis de 0,2 mg/kg/C2S de agalsidasa alfa se asocia a una reducción significativamente menor que con agalsidasa beta a dosis de 1mg/kg/C2S [41,124].

- Si bien ambas formulaciones de agalsidasas, producen una rápida remoción de sustrato a nivel endotelial-glomerular, sólo la dosis de 1 mg/kg de agalsidasa beta mostró una significativa remoción de Gb3 en los podocitos, cuya pérdida urinaria se relaciona en forma directa con la progresión de la proteinuria e insuficiencia renal [125]. Esta respuesta dosis dependiente significa mejores resultados en cuanto al retraso del descenso de la TFGe [52] y la disminución del índice proteínas/creatinina. Algunos estudios sugieren un beneficio mayor en la mejoría de los hallazgos histológicos y la disminución de progresión de la pérdida de TFG en pacientes tratados con agalsidasa beta a dosis de 1 mg/kg/C2S.
- Tras 6 meses de iniciado el tratamiento con agalsidasa beta, se ha visto que tanto en el grupo de pacientes de alto riesgo (hombres, > 40 años y con eventos pretratamiento) y de bajo riesgo (mujeres, < 40 años y sin eventos pretratamiento), la incidencia de los “eventos serios” renales, cardíacos y cerebrovasculares disminuye significativamente [116,123]. Estos resultados están en línea con los obtenidos en el único ensayo que comparó un tratamiento para EF con placebo con un *endpoint* primario de eventos graves: en ambos estudios la incidencia de eventos fue un 50% menor con agalsidasa beta [51].
- A pesar de que el único ensayo que comparó los eventos entre dos tratamientos par EF no tenía poder estadístico para observar diferencias significativas, si se observó una marcada reducción de los eventos más frecuentes: los eventos renales en varones fueron 4 veces menos frecuentes con agalsidasa beta 1 mg/kg que con alfa 0,2 mg/kg [53].
- Si se plantea tratamiento con migalastat, debe tenerse en cuenta el concepto de susceptibilidad y la diferencia entre respondedores *in vitro* e *in vivo* [8].



## ANEXO 2

### PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Pautas en Hospital de día médico, Unidad de hemodiálisis hospitalaria (UHDH) del HGUNSP y ambulatoria vía oral.

#### TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO (TRE)

##### 1. AGALSIDASA BETA (FABRAZYME®) [49]

###### *Lugar de administración:*

- Circuito convencional:
  - Dado el riesgo potencial de aparición de efectos adversos relacionados, sobretudo con las primeras infusiones y en varones con formas clásicas, el sitio idóneo para la administración sería el hospital de día médico; lugar donde se realizarían mínimamente, las primeras 14 infusiones en los varones con formas clásicas, 6 infusiones en los varones y mujeres con formas no clásicas. Posteriormente si no se objetivan incidencias relevantes, podrá plantearse según cada caso, continuar la administración intrahospitalaria o en el domicilio del paciente.
- Circuito en poblaciones especiales (diálisis):
  - En caso de que el paciente se encuentre en programa de hemodiálisis, las infusiones podrán realizarse durante las sesiones, con la misma frecuencia y dosis establecida para el resto de los pacientes. Si el paciente se encuentra en programa de diálisis peritoneal, se mantendrán las infusiones, con el esquema del circuito convencional.

**Dosis:** 1 mg/kg de peso, cada 2 semanas.

**Presentación:** viales de 5 mg y 35 mg.

**Pauta de administración:** Se han descrito diversas pautas de administración del fármaco; sin embargo, no se ha definido un tiempo mínimo de infusión, ni siquiera en ficha técnica. Tras el periodo de descenso progresivo de dosis, hay alguna experiencia descrita con periodos de infusión más cortos. En nuestro centro planteamos la siguiente pauta ajustada a ficha técnica y experiencia de uso:

###### **Infusión intravenosa:**

- Dilución: Dosis total calculada en cloruro sódico al 0,9% (**Tabla 13**).
- Velocidad de infusión: Pacientes <30 kg, la velocidad de perfusión máxima debe permanecer en 0,25 mg/min (15 mg/h). Para pacientes >30 kg iniciar a 15 mg/h, una vez se haya confirmado una buena tolerancia al tratamiento, tras las primeras 8 infusiones, podrá incrementarse progresivamente la velocidad de infusión entre 3 a 5 mg/h en cada perfusión posterior según indicaciones (**Tabla 14**). En caso de presentarse alguna reacción adversa relacionada con la infusión, la siguiente infusión deberá administrarse a la velocidad previa en que fue administrada la enzima sin presentar eventos. En caso de presentarse reacciones adversas con la infusión en el ámbito domiciliario, las siguientes infusiones deberán realizarse en el hospital.

- Paciente en hemodiálisis: infundir pasados los primeros quince minutos de inicio de la sesión de HD, a través de la línea venosa.

**Premedicación:**

- Opción 1 (VO):
  - Adultos: a. Bilastina 20 mg o cetirizina 10 mg + dexametasona 4 mg: 1 hora antes de la infusión.  
b. Bilastina 10-20 mg + paracetamol 1g: 30 minutos antes de la infusión.  
\* También indicados para pacientes con administración domiciliaria.
  - Niños: Cetirizina 2-6 años: 2,5 mg, 6-12 años: 5 mg. En mayores de 12 años similar a la dosis del adulto.
- Opción 2 (IV):
  - Adultos: Difenhidramina 1 ampolla IV y paracetamol 1g IV, ambos 15 minutos antes de la infusión.
  - Niños: Difenhidramina 1,25 mg/kg, paracetamol 10 mg/kg. En niños mayores de 12 años igual a dosis del adulto.

**Tabla 13.** Volumen de dilución agalsidas beta (Fabrazyme®) [49]

Dosis agalsidas beta (mg)	Volumen dilución (ml)
< 35	50
35 - 70	100
70 - 100	250
> 100	500

**Tabla 14.** Tiempos de infusión agalsidas beta (Fabrazyme®) Pauta propia

agalsidas beta (Fabrazyme®) Dosis (1 mg/kg) y tiempo de infusión (TI)			
Individuos < 30 kg	Infusiones	Individuos > 30 Kg	Ejemplo Individuo de 70 kg
(15 mg/h) Mantener la misma dosis en las infusiones posteriores	1-8	(15 mg/h)	4:40 h
	Incrementar 5 mg/h en cada infusión posterior		
	9	20 mg/h	3:30 h
	10	25 mg/h	2:50 h
	11	30 mg/h	2:20 h
	12	35 mg/h	2:00 h
	13	40 mg/h	1:45 h
	14	45 mg/h	1:35 h
	15	50 mg/h	1:25 h
	16	55 mg/h	1:20 h
	17	60 mg/h	1:10 h
	18	65 mg/h	1:05 h
19	70 mg/h	1:00 h	



## 2. AGALSIDASA ALFA (REPLAGAL®) [48]

**Lugar de administración:** circuitos similares a los definidos con agalsidasa beta.

**Dosis:** 0,2 mg/kg de peso, cada 2 semanas.

**Presentación:** viales de 3,5 ml que contienen 3,5 mg (1 mg/ml).

### **Pauta de administración:**

#### **Infusión intravenosa:**

- Dilución: la dosis total calculada en 100 ml de cloruro sódico al 0,9%.
- Velocidad de infusión: administrar en 40 minutos.

#### **Premedicación:**

Similar a la establecida para agalsidasa beta.

### **Consideraciones:**

Los pacientes MIRC negativo (pacientes varones y aquellos con menor actividad enzimática) tienen un mayor riesgo de presentar reacciones asociadas con la infusión (RAI). En caso de no presentarse RAI podrá plantearse disminuir los tiempos de infusión.

En caso de reacción anafiláctica se debe interrumpir inmediatamente la infusión. Puede considerarse *a posteriori* la desensibilización con omalizumab, pauta mensual [126].

En pacientes con anticuerpos IgE positivos, se deberá disminuir inicialmente la dosis a la mitad y aumentar progresivamente según tolerancia, a la dosis habitual establecida. Cuando esté indicado, considerar el cambio a agalsidasa alfa, en cuyo caso se deberá continuar evaluando IgE, o cambiar a chaperona.

## 3. MIGALASTAT (GALAFOLD®) [56]

**Presentación:** cápsulas de 123 mg

**Dosis:** 1 cápsula (123 mg) cada 48 horas, a la misma hora del día. Las cápsulas deben tragarse enteras.

### **Consideraciones:**

No deben ingerirse bebidas con cafeína. Pueden beberse líquidos claros y bebidas con gas.

## ANEXO 3

### TEMAS EN REVISIÓN

#### 1. Codificación

La versión actual del sistema de clasificación establecido por la OMS CIE 10 [127], contiene unos 300 códigos únicos correspondientes a enfermedades minoritarias, ofrece más posibilidades que su antecesor (CIE 9) de catalogar en conjunto enfermedades minoritarias que están relacionadas; sin embargo, no recoge un código único para la EF. La última versión de este sistema (CIE 11) (<https://icd.who.int/es>), aún no integrada en el sistema sanitario nacional, como novedad incluye un código específico para la EF (5C56.01).

#### 2. Relacionado con los hallazgos clínicos

##### 2.1 Neuro-radiológicos:

El **signo de pulvinar** no es patognomónico de la EF. La prevalencia no se ha establecido en cohortes amplias. Burkina y cols. describieron al signo de pulvinar como altamente específico de la enfermedad de Fabry, encontrado principalmente en hombres con afectación cardíaca y renal grave [128]. Sin embargo, este signo también se ha descrito en otras afecciones, como trastornos metabólicos (p. ej., enfermedad de Krabbe o Tay-Sachs) [129,130], infecciones del SNC como meningitis por criptococo, [131] y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, o después de la quimio-radioterapia [128,132]. En una publicación de 2017, evaluando una población de 144 pacientes con EF se describe una incidencia significativamente baja (solo del 3%). Este hallazgo, junto con la falta de diferencias significativas en la RM cuantitativa, plantea que la afectación selectiva del pulvinar es rara y su presencia es detectable en casos excepcionales de EF [133].

##### 2.2 Cardiológicos:

**Nomograma multiparamétrico ECG de Figliozzi y cols. [134]:** los resultados de este estudio observacional y multicéntrico, muestran la potencial utilidad de un nomograma que considera un modelo de valoración multiparamétrico del ECG, con una buena correlación con los valores bajos de T1 miocárdicos vistos en la RMN cardíaca. Los parámetros que considera son el índice de Sokolow, la relación entre la duración de la onda P y el segmento PR (onda P/segmento PR), la duración del QRS y la duración del intervalo QT. Los parámetros tomados individualmente, mostraron una precisión moderada, sin embargo la combinación de ellos confirmó una precisión fuerte, tanto en la prueba como en las cohortes de validación: IC = 0,90 y 0,81, respectivamente. A partir del nomograma se ha generado una herramienta informática predictiva y precisa para sospechar el compromiso cardíaco en EF. La "probabilidad prevista" de encontrar valores bajos de T1 la expresan como un número de fracción de acuerdo con los "puntos totales" proyectados: (imposible < 0,1; 0,1 ≤ muy poco probable < 0,25; 0,25 ≤ poco probable < 0,5; 0,5 ≤ probable < 0,75; 0,75 ≤ muy probable ≤ 0,9; seguro > 0,9). Sin embargo, un ECG normal no excluye la posibilidad de encontrar valores bajos de T1. En caso de aplicarse en casos sospechosos o como prueba rutinaria en población general, podría emplearse la combinación de datos para el análisis automatizado por los equipos actuales de ECG y holter.



**Modelo pronóstico de Orsborne y cols. para el desarrollo de eventos cardíacos adversos a 5 años, aplicable a pacientes de ambos sexos con EF [135]:** recientemente se publicó, a partir de un estudio de cohorte prospectivo longitudinal con 200 pacientes con EF (media de seguimiento de 4,5 años), el desarrollo de un modelo predictivo de precisión para la aparición de estos eventos. El modelo consta de 3 variables: edad, índice de masa ventricular izquierda y dispersión T1. El modelo generó una calculadora de riesgo que podría integrarse fácilmente en la atención clínica.

### 3. Relacionados con el diagnóstico

#### 3.1 Evaluación de la inactivación del cromosoma X (ICX):

**Marco:** la mayoría de las mujeres tienen una expresión en mosaico de los alelos maternos y paternos de los loci del cromosoma X, con una contribución de alrededor del 50% de cada cromosoma. Sin embargo, algunas mujeres muestran una relación sesgada de inactivación de X, que puede deberse a una selección negativa o positiva, o a un proceso genético primario subyacente. La ICX sesgado indica una inactivación del cromosoma X materno o paterno superior al 50%, normalmente una relación de 75:25 o 80:20 entre los dos cromosomas.

El cromosoma X inactivo no es del todo silencioso. En los seres humanos, se cree que casi el 15% de los genes ligados al cromosoma X escapan a la inactivación y se expresan tanto en los cromosomas X activos como en los inactivos. La mayoría de estos genes se encuentran en el brazo corto del cromosoma X y forman grupos. El grado de "escape" de la inactivación es variable entre genes, tejidos, tiempo de desarrollo e individuos. Por lo tanto, los genes ligados al X podrían clasificarse como inactivados (que están silenciados en todas las mujeres), de escape (inactivación de escape en todas las mujeres) y heterogéneos (inactivación de escape X en algunas mujeres; también denominados fugitivos variables). Determinar qué genes escapan a la ICX tiene implicaciones clínicas importantes, ya que pueden explicar el patrón de herencia y/o la penetrancia de la enfermedad.

**Evidencia:** tema controvertido. Se requieren estudios para definir la pertinencia de la prueba. Una revisión basada en metaanálisis plantean la hipótesis de que el análisis de ICX en leucocitos no siempre es útil para predecir el fenotipo en portadoras de EF, sugiriendo extender el estudio a otros tejidos para evaluar mejor la correlación entre ICX sesgado y la gravedad de los síntomas. No se pueden descartar aquellos portadores con ICX sesgado ( $\geq 75:25$ ) y sin síntomas al momento de la evaluación, debido a que podrán desarrollarlos posteriormente con la edad [136]. Reboun en una publicación de julio de 2022., sugiere que para evitar interpretaciones erróneas de los resultados de ICX en mujeres con EF, se combinen varios ensayos de ICX para obtener resultados más confiables y minimizar posibles sesgos [137].

Además, se ha observado que la ICX sesgada es común en la población general. Esto puede contribuir a la manifestación de síntomas en portadores de trastornos recesivos ligados al cromosoma X [138].

### 4. Relacionados con el tratamiento

#### 4.1 Fármacos:

##### **Tratamiento específico de la EF:**

- Terapias enzimáticas de segunda generación: hasta el momento no se cuenta con resultados de ninguno de los ensayos realizados con las moléculas citadas, tan solo se dispone de notas de prensa. Se describen algunas moléculas para la EF en estudio:
  - Pegunigalsidasa alfa (Protalix Biotherapeutics): Enzima de origen vegetal (células del tabaco), modificada químicamente con polietilenglicol (PEG) para reducir la eliminación y aumentar la estabilidad de la enzima. Existen 3 estudios relacionados con el fármaco. El primero de ellos es el BRIDGE (NCT03018730) con extensión (NCT03566017) que evaluó el uso de pegunigalsidasa alfa 1 mg/kg cada 2 semanas en sustitución del tratamiento

previo con agalsidasa alfa. Describen una disminución más lenta de la función renal de los pacientes que la observada cuando recibieron agalsidasa alfa (media anualizada de descenso del FGe de  $-1,19$  vs.  $-5,9$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>), menos pacientes mostraron progresión de enfermedad renal moderada o rápida, y un 60% de los pacientes lograron estabilidad de la enfermedad renal. No hubo diferencias entre sexos. Además, los niveles de liso-Gb3 de los pacientes se redujeron en un 31,5%, y los hombres mostraron una reducción aún más pronunciada que las mujeres (en un 32,4% frente a un 29,8%). Con respecto a la seguridad, se describen eventos adversos en su mayoría de gravedad leve a moderada. Los eventos adversos moderados más comunes incluyeron síntomas catarrales, cefalea y disnea.

Un segundo estudio es el BRIGHT (NCT0318084021) que compara la eficacia y seguridad de pegunigalsidasa alfa 2 mg/kg cada 4 semanas en pacientes que previamente eran tratados con agalsidasa alfa o beta. Revisada la última actualización del estudio con fecha 21 de enero de 2022, continuamos sin disponer de resultados finales publicados. Los resultados preliminares de fase III publicados en febrero de 2021 apuntan a estabilización tanto de la liso Gb3 como del filtrado glomerular, y a puntuaciones altas en los test de percepción de la calidad de vida y del estado de salud. Llamativamente describen que un 66% (n=20) de los pacientes tratados no generaron anticuerpos antiagalsidasa y del 33% (n=10) que si lo generaron, después de un año de tratamiento 40% (n=4) se volvieron negativos para estos anticuerpos. Hallazgo paradójico a lo descrito en estudios recientes donde se ha encontrado que, una vez ocurre la neutralización por estos anticuerpos, su formación parece ser irreversible, y que la mayoría de los pacientes afectados se mantienen con anticuerpos neutralizantes positivos durante más de 10 años [139,140].

El último estudio encontrado, con finalización estimada para mayo de 2022 es el BALANCE (NCT02795676), continua sin publicación. Evalúa seguridad y eficacia comparando pegunigalsidasa alfa frente agalsidasa beta en pacientes con disfunción renal, ambos con dosis de 1 mg/kg cada 2 semanas.

- Moss-aGal: se trata de otro derivado vegetal de r- $\alpha$ Gal A. Recientemente se completó un ensayo clínico de fase I, en el que se administró una dosis única de moss-aGal (0,2 mg/kg) a 7 mujeres con mutaciones GLA (4 clásicas, 2 de inicio tardío, 1 de fenotipo benigno) (NCT02995993).

- Reductores del sustrato:

- Lucerastat (reductor de sustrato): el estudio de fase III MODIFY (NCT03425539) evaluaba seguridad y eficacia con lucerastat en monoterapia para el control del dolor neuropático en EF. Con fecha 11 de octubre de 2021, el estudio mostró que el fármaco disminuyó liso-Gb3 pero no cumplió con el *endpoint* final primario.

- Venglustat (reductor de sustrato): en la actualidad se están llevando a cabo dos estudios fase III: CARAT (NCT05280548), para evaluar el efecto de venglustat en el índice de masa del ventrículo izquierdo en EF, y PERIDOT (NCT05206773), donde se evalúa el efecto de venglustat frente dolor neuropático y abdominal en EF.

**Tratamiento no específico de EF (coadyuvante):**

- Torasemida (fibrosis cardíaca): está descrito el papel antifibrótico cardíaco con este fármaco, fundamentalmente con el recambio de las fibras colágenas tipo I [141]. La adición de torasemida, reduce el exceso de entrecruzamiento del colágeno, a través de una reducción del exceso de PCP y de la actividad de LOX, lo cual estaría relacionado con una mejoría en la rigidez del miocardio [142]. Sería interesante valorar si este fármaco podría tener cabida como coadyuvante en el tratamiento del paciente Fabry con afectación cardíaca.



- iSGLT2: aunque no hay estudios dirigidos en esta población, la relevancia de los resultados favorables con iSGLT2 y ERC en los últimos 6 años, particularmente con los ensayos DAPA-CKD con dapagliflozina [63] y EMPA-KIDNEY con empagliflozina [64], ambos con *endpoint* primarios renales, justifican la utilización de estos fármacos como coadyuvantes en el retraso de progresión de la ERC (retraso en la pendiente de descenso del FGe y disminución de la proteinuria). Así mismo, está indicado el uso de estos mismos iSGLT2, de forma independiente, en insuficiencia cardíaca (IC) tanto con FEVI reducida, por los resultados de los estudios DAPA-HF [65] y EMPEROR *reduced* [66], como en IC con FEVI preservada, por los estudios EMPEROR *preserved* [67], y el más reciente DELIVER [68].

#### 4.2 Protocolos:

- No existen protocolos específicos para pacientes con EF tratados con TRE, para inducir tolerancia inmune con inmunosupresores. Está descrito en otras enfermedades por depósito lisosomal (EDL), el uso de metotrexato, ciclofosfamida, rituximab, micofenolato y bortezomib.
- No existen protocolos empleando dosis más altas de 1 mg/kg/C2S (agalsidasa beta) con la intención de superar el límite inmunológico para evitar la formación de anticuerpos. Con respecto al incremento de dosis o acortamiento de los intervalos de administración establecidas para alfa, existe evidencia clínica en el ensayo de Golan de 2015 [143], en el que administrando dosis de 0,2 mg/kg semanal y 0,4 mg/kg semanal (brazo exploratorio) no se encuentran diferencias en cuanto a la eficacia o seguridad frente a la dosis aprobada. Sin embargo, el tamaño muestral fue inferior al calculado como necesario para observar diferencias estadísticamente significativas [144]. En esta misma línea, un segundo ensayo de Schiffmann en 2015 [145], prospectivo y con seguimiento de 10 años, evaluó el cambio de agalsidasa alfa a un intervalo de administración semanal, manteniendo la dosis establecida de 0,2 mg/kg. Incluyeron pacientes de estudios pivotaes de alfa, que habían mostrado un empeoramiento continuado de la función renal después de 2-4 años de tratamiento con dosis estándar. De los 12 pacientes analizados 1 no cumplió criterios de inclusión y fue retirado, 1 decidió voluntariamente abandonar el estudio, 6 progresaron en su ERC y entraron en diálisis, 1 falleció y solo finalizaron el estudio 3 pacientes (25%). Estos 3 pacientes al terminar el estudio fueron cambiados a tratamiento con agalsidasa beta.
- Combinación de TRE y migalstat: el estudio de Warnock y cols. reveló un aumento del nivel plasmático de  $\alpha$ -Gal A de 1,2 a 5,1 veces en los casos que recibieron migalstat y ERT combinados en comparación con los que recibieron solo TRE [50].

#### 4.3 Desensibilización:

- Hay algunas publicaciones con esquemas de desensibilización empleando omalizumab mensual en pacientes que presentan reacciones anafilácticas al uso de agalsidasas alfa y beta [126,146]. Ya está descrito previamente el uso de omalizumab como estrategia de pretratamiento para el manejo de reacciones alérgicas graves a otros medicamentos o reacciones biológicas. En el tratamiento con agalsidasa alfa también se han descrito esquemas de desensibilización empleando dosis muy bajas de la misma enzima recombinante en infusiones de 9 horas, premedicando con montelukast, cetirizina y ácido acetil salicílico.

## ANEXO 4

### ESCALAS DE VALORACIÓN APLICABLES A PACIENTES CON EF

Premisas: emplear siempre la misma escala

#### 1. Valoración de la gravedad/estabilidad clínica:

· MSSI o FOS-MSSI [147-148]

**Tabla 15.** MSSI y FOS MSSI (optar por una de las dos). Adaptada de Whybra y cols. [147-148]

Signo/síntoma	PUNTUACIÓN GENERAL			
	Clasificación	Puntuación		Adaptación a signos y síntomas
		MSSI	FOS-MSSI	
Aspecto facial característico	No	0	–	
	Sí	1	–	
Angioqueratoma	Ninguno	0	0	Ninguno
	Alguno	1	1,5	
	Extenso	2	–	
Edema	No	0	0	
	Sí	1	1	
Musculoesquelético	No	0	0	
	Sí	1	1	
Córnea verticillata	No	0	0	
	Sí	1	1	
Diaforesis	Normal	0	0	
	Hipo/Hiper	1	1	
	Anhidrosis	2	2	
Dolor abdominal	No	0	0	
	Sí	2	2	
Diarrea/estreñimiento	No	0	0	
	Sí	1	1	
Hemorroides	No	0	0	
	Sí	1	1	
Pulmonar	No	0	0	
	Sí	2	2	Dificultad respiratoria

(la tabla continua en página siguiente)



<b>Clasificación (NYHA)<sup>a</sup></b>	No	0	0	
	Clase I	1	–	
	Clase II	2	2	Angina
	Clase III	3	–	
	Clase IV	4		
<b>Puntaje máximo</b>		<b>18</b>	<b>13,5</b>	

NYHA: *New York Heart Association*.

(a) Limitación de la actividad física: Clase I, ninguna. La actividad física ordinaria no causa fatiga indebida, palpitaciones, disnea o dolor anginoso, pero muestra afectación cardíaca en el ecocardiograma; Clase II, leve. Cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria causa fatiga. Clase III, marcado. Cómodo en reposo, pero menos que la actividad física ordinaria causa fatiga; Clase IV, incapaz de realizar ninguna actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Actividad física aumenta el malestar.

<b>Signo/síntoma</b>	<b>PUNTUACIÓN NEUROLÓGICA</b>			
	<b>Clasificación</b>	<b>Puntuación</b>		<b>Adaptación a signos y síntomas</b>
		<b>MSSI</b>	<b>FOS-MSSI</b>	
<b>Tinnitus</b>	No	0	0	
	Moderado	1	1	Ninguno
	Severo	2	–	
<b>Vértigo</b>	No	0	0	
	Moderado	1	1	Ninguno
	Severo	2	–	
<b>Acroparestesia</b>	No	0	0	
	Ocasional	3	4	Ataques de dolor
	Crónico	6	6	Dolor crónico
<b>Crisis de dolor por fiebre</b>	No	0	–	
	Sí	2	–	
<b>Cerebrovasculares</b>	No	0	0	
	Lesiones isquémicas (en RMN/TAC)	1	3	
	AIT/migraña, etc.	3	6	AIT, DNIRP
	Ictus	5	–	
<b>Depresión</b>	No	0	0	
	Sí	1	1	
<b>Fatiga</b>	No	0	–	
	Sí	1	–	
<b>Actividad reducida</b>	No	0	–	
	Sí	1	–	
<b>Puntaje máximo</b>		<b>20</b>	<b>15</b>	

AIT: ataque isquémico transitorio; DNIRP: déficit neurológico isquémico reversible prolongado; RMN: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computerizada.

(la tabla continua en página siguiente)

Signo/síntoma	PUNTUACIÓN CARDIOVASCULAR			
	Clasificación	Puntuación		Adaptación a signos y síntomas
		MSSI	FOS-MSSI	
Cambios en el grosor del músculo cardíaco	No	0	0	
	Engrosamiento de la pared/tabique	1	–	
	HVI vista en el ECG	6	6	
	Miocardiopatía (< 15 mm)	8	10	Insuficiencia cardíaca
	Miocardiopatía severa (> 15 mm)	12	–	
Insuficiencia valvular	No	0	0	
	Sí	1	1	Enfermedad valvular
Alteraciones ECG	No	0	0	
	Sí	2	2	Trastornos de la conducción y arritmias
Marcapasos	No	0	0	
	Sí	4	4	Cirugía
Hipertensión	No	0	0	
	Sí	1	1	
<b>Puntaje máximo</b>		<b>20</b>	<b>18</b>	

Gravedad de la enfermedad según puntuación total: leve ( $\leq 18$ ), moderada (19-38) o grave ( $> 38$ ).

Signo/síntoma	PUNTUACIÓN RENAL			
	Clasificación	Puntuación		Adaptación a signos y síntomas
		MSSI	FOS-MSSI	
Evidencia de disfunción renal	Sin proteinuria	0	0	
	Proteinuria	4	4	Hematuria/proteinuria
	Disfunción tubular/FG o aclaramiento de creatinina bajo	8	8	Insuficiencia renal
	Insuficiencia renal terminal (niveles de creatinina sérica $> 3,5$ mg/dl)	12	–	
	Diálisis	18	18	Diálisis/trasplante
<b>Puntaje máximo</b>		<b>18</b>	<b>18</b>	



· FASTEX (<https://www.fastex.online>)

**Tabla 16.** Índice FASTEX. Adaptado de Mignani y cols. [95]

Puntuación del sistema nervioso					
Puntuación	Dolor	Puntuación	Eventos		
0	Ninguno	0	Ninguno		
1	Leve sin tratamiento	1	Hiperintensidad de sustancia blanca		
2	Moderado sin tratamiento	2	AIT		
3	Presente y controlado con terapia	3	ACV isquémico o hemorrágico		
4	Presente y no controlado con terapia	4	AIT o ACV recurrente		
Puntuación del sistema renal					
Puntuación	Albuminuria (ACR)/proteinuria (PCR) mg/g	Puntuación	TFGe (ml/min)		
0	ACR <22	0	90 - 135		
1	ACR 22–299	1	> 135 (Hiperfiltración)		
2	PCR > 300 ≤ 499	2	< 90 – ≥ 60		
3	PCR > 500 ≤ 799	3	≤ 59 – ≥ 30		
4	PCR > 800	4	≤ 29		
Puntuación del sistema cardíaco					
Puntuación	HVI	Puntuación	ECG/arritmia	Puntuación	NYHA
0	Sin HVI	0	Ninguna	1	I
1	Disfunción diastólica	1	PQ corto, alteración ST	2	II
2	HVI leve (11,5–13,5 mm)	2	HVI en ECG	3	III
3	HVI moderada (>13,5–15 mm) o Fibrosis RM	3	BAV, TSVP, FA, TVNS, bradicardia	4	IV
4	HVI severa (>15 mm)	4	PM, CIE		
Enfermedad inestable o progresión = variación de al menos el 20% con respecto a las puntuaciones previas.					

## 2. Escalas neurológicas:

· FPQ (*Fabry Pain Questionnaire*) [82]

El FPQ contiene 15 preguntas sobre los 4 fenotipos de dolor de la EF (ataques de dolor, crisis de dolor, dolor evocado, dolor crónico) en la infancia y la edad adulta, sobre el desarrollo del dolor durante la vida con y sin terapia de reemplazo enzimático y sobre el deterioro de la vida diaria debido al dolor.

## Würzburg Fabry Pain Questionnaire (FPQ)

Fecha:

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Estimado paciente:

Con las siguientes preguntas, queremos saber si padece algún dolor típico de la enfermedad de Fabry. Nos gustaría comprender la naturaleza de su dolor y el impacto en su vida diaria. Es posible que algunas de las siguientes preguntas no le correspondan. No obstante, responda TODAS las preguntas. Tenga en cuenta que algunas de las preguntas también se refieren a su infancia (es decir, antes de los 18 años). No todos los ejemplos dados se ajustarán a sus síntomas. Intente imaginar situaciones similares en su vida y responda todas las preguntas.

1) ¿Tiene dolor permanente en la edad adulta o tuvo dolor permanente en la infancia?

El dolor permanente es un dolor de cualquier intensidad (leve a insoportable) que está presente durante 24 horas o durante la mayor parte del día.

	En la edad adulta	En la infancia
Si	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No lo sé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2) ¿Tiene ataques de dolor en la edad adulta o tuvo ataques de dolor en la infancia?

Un ataque de dolor es un dolor de cualquier intensidad (leve a insoportable) que comienza repentinamente con o sin un desencadenante, permanece durante un cierto período de tiempo y luego desaparece.

	En la edad adulta	En la infancia
Si	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No lo sé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2a) Si tiene ataques de dolor en la edad adulta o si tuvo ataques de dolor en la infancia: ¿con qué frecuencia o con qué frecuencia ocurren estos ataques de dolor y por cuánto tiempo o cuánto duran estos ataques de dolor?

	En la edad adulta	En la infancia
Frecuencia (ej. 2 veces al mes)		
Duración (ej. 1 hora)		
No lo sé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3) ¿Tiene crisis de dolor en la edad adulta o tuvo crisis de dolor en la infancia?

Las crisis de dolor son ataques de dolor masivo que afectan a partes del cuerpo o a todo el cuerpo y pueden durar varios días (ejemplo: dolor masivo durante una infección febril)

	En la edad adulta	En la infancia
Si	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
No lo sé	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



3a) Si tiene crisis de dolor en la edad adulta o si tuvo crisis de dolor en la infancia: ¿con qué frecuencia fueron / son estas crisis de dolor y cuánto tiempo duraron / duran en promedio?

	En la edad adulta	En la infancia
Frecuencia (ej. 2 veces al mes)		
Duración (ej. 1 hora)		
No lo sé	O	O

4a) ¿Tiene en la edad adulta o tuvo en la niñez dolor que podría ser provocado por el tacto?  
(Ejemplo: caminar descalzo sobre baldosas)

	En la edad adulta	En la infancia
Si	O	O
No	O	O
No lo sé	O	O

4b) ¿Tiene en la edad adulta o tuvo en la niñez dolor que podría ser provocado por un objeto frío?  
(Ejemplo: cuando toca el volante frío en invierno)

	En la edad adulta	En la infancia
Si	O	O
No	O	O
No lo sé	O	O

4c) ¿Tiene en la edad adulta o tuvo en la niñez dolor que podría ser provocado por un objeto caliente?  
(Ejemplo: cuando saca un plato caliente del lavavajillas)

	En la edad adulta	En la infancia
Si	O	O
No	O	O
No lo sé	O	O

4d) ¿Tiene en la edad adulta o tuvo en la niñez dolor que podría ser provocado por la presión?  
(Ejemplo: dolor que comienza cuando usa un zapato estrecho y que desaparece cuando se quita el zapato)

	En la edad adulta	En la infancia
Si	O	O
No	O	O
No lo sé	O	O

5) ¿Tiene en la edad adulta o tuvo en la infancia una discapacidad sensorial como entumecimiento u hormigueo en el área del cuerpo dolorida? (Entumecimiento = sensación que uno tiene cuando, por ejemplo, un pie se va a dormir. Hormigueo = sentir como muchas agujas pequeñas, cuando el pie se despierta)

	En la edad adulta	En la infancia
No	O	O
Entumecimiento	O	O
Hormigueo	O	O
No lo sé	O	O

6) ¿Cuál es la intensidad de su dolor en este momento? 0 significa "sin dolor" y 10 significa "el peor dolor imaginable".

Por favor indique solo un número

0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10  
Sin dolor Peor dolor imaginable

7) ¿Cómo se desarrolló su dolor con el tiempo (con o sin tratamiento)?

7a) Desde la última visita aquí

Indique el número que más le convenga. Las escalas van de -10 a 10. Con respecto a la "frecuencia", -10 significa que sufre de dolor con menos frecuencia; 0 significa que nada ha cambiado; 10 significa que sufre de dolor con mucha más frecuencia.

Por favor indique solo un número

CON RESPECTO A LA FRECUENCIA:

-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Dolor menos frecuente que antes Dolor más frecuente que antes

CON RESPECTO A LA INTENSIDAD:

-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Dolor menos intenso que antes Dolor más intenso que antes

No puedo responder a esta pregunta: 0

7b) Bajo terapia de reemplazo enzimático

Indique el número que más le convenga. Las escalas van de -10 a 10. Con respecto a la "frecuencia", -10 significa que sufre de dolor con menos frecuencia; cero significa que nada ha cambiado; 10 significa que sufre de dolor con mucha más frecuencia. (Si no recibe terapia de reemplazo enzimático, indique "No puedo responder esta pregunta").

Por favor indique solo un número

CON RESPECTO A LA FRECUENCIA:

-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Dolor menos frecuente que antes de la terapia de reemplazo enzimático Dolor más frecuente que antes de la terapia de reemplazo enzimático

CON RESPECTO A LA INTENSIDAD:

-10 -9 -8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Dolor menos intenso que antes de la terapia de reemplazo enzimático Dolor más intenso que antes de la terapia de reemplazo enzimático

No puedo responder a esta pregunta: 0

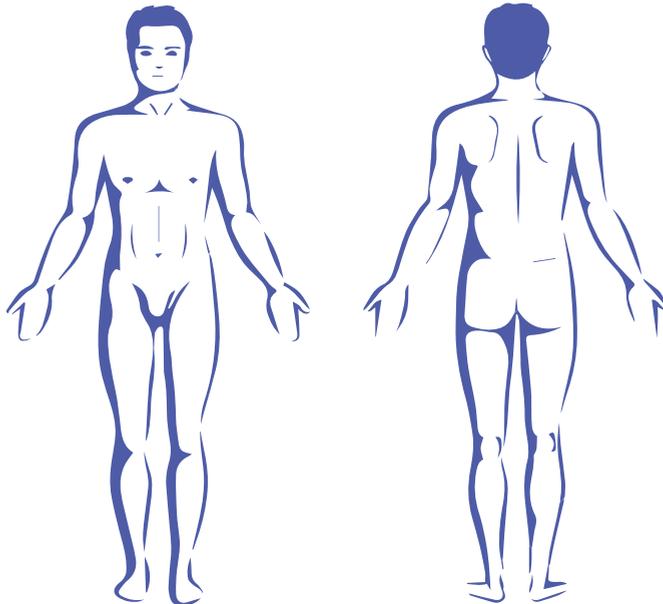


7c) durante la vida (desde el nacimiento hasta ahora)

Indique el número que más le convenga. Las escalas van de -10 a 10. Con respecto a la "frecuencia", -10 significa que sufre de dolor con menos frecuencia; cero significa que nada ha cambiado; 10 significa que sufre de dolor con mucha más frecuencia.

											Por favor indique solo un número									
CON RESPECTO A LA FRECUENCIA:																				
-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor menos frecuente que antes											Dolor más frecuente que antes									
CON RESPECTO A LA INTENSIDAD:																				
-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor menos intenso que antes											Dolor más intenso que antes									
No puedo responder a esta pregunta: 0																				

8) Indique las áreas del cuerpo que se ven afectadas principalmente cuando tiene dolor.



9) ¿Qué analgésicos toma? Indique el nombre genérico, la dosis y el régimen de ingesta por día.

No tomo analgésicos

Tomo los siguientes analgésicos:

Dosis del fármaco. Régimen de ingesta diaria

Ejemplo: pregabalina 75 mg 1-0-1

Ejemplo: paracetamol 500 mg cuando sea necesario

10) ¿Cuándo fue la última vez que sintió dolor? Indique los datos con la mayor precisión posible. Si no recuerda, indique el período de tiempo aproximado.

10a) ¿Qué tipo de dolor fue su último dolor?

	Puede elegir varias opciones
Dolor permanente (El dolor permanente es un dolor de cualquier intensidad (leve a insoportable) que está presente durante 24 horas o durante la mayor parte del día)	<input type="radio"/>
Ataque de dolor (Un ataque de dolor es un dolor de cualquier intensidad (leve a insoportable) que comienza repentinamente, permanece durante un cierto período de tiempo y luego desaparece)	<input type="radio"/>
Crisis de dolor (Las crisis de dolor son ataques de dolor masivos que afectan a partes del cuerpo o a todo el cuerpo y que pueden durar varios días)	<input type="radio"/>
Dolor que se desencadena por estímulos normalmente no dolorosos	<input type="radio"/>
Otro	
No lo sé	<input type="radio"/>

10b) La última vez que tuvo dolor: ¿cuál fue su intensidad máxima en una escala de 0 a 10? 0 significa "sin dolor" y 10 significa "el peor dolor imaginable".

	Por favor indique solo un número
<p style="text-align: center;">0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10</p> <p style="text-align: center;">Sin dolor <span style="float: right;">Peor dolor imaginable</span></p>	

10c) La última vez que tuvo dolor: ¿cuál fue su intensidad promedio en una escala de 0 a 10? 0 significa "sin dolor" y 10 significa "el peor dolor imaginable".

	Por favor indique solo un número
<p style="text-align: center;">0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10</p> <p style="text-align: center;">Sin dolor <span style="float: right;">Peor dolor imaginable</span></p>	



11) ¿Cómo se siente su dolor? Puede indicar varias respuestas.

	En la edad adulta	En la infancia
Quemante	O	O
Punzante	O	O
Como descarga eléctrica	O	O
Desgarrante	O	O
Otro		
No lo sé	O	O

12) ¿Existen factores desencadenantes de su dolor? Puede indicar varias respuestas.

	En la edad adulta	En la infancia
Dolor espontáneo sin desencadenantes	O	O
Calor	O	O
Frío	O	O
Fiebre	O	O
Actividad física	O	O
Deportes	O	O
Otro		
No lo sé	O	O

13) ¿Cuántos días no ha podido trabajar (incluidas las tareas del hogar) en el último año debido al dolor? Se incluyen los fines de semana en los que estuvo. Ejemplo: no poder levantarse de la cama debido al dolor.

días sin trabajar

14) ¿Cuánto influye el dolor en su capacidad de trabajo (incluidas las tareas del hogar) en general en una escala de 0 a 10? 0 significa "sin influencia" y 10 "trabajo imposible".

	Por favor indique solo un número
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10	
No influye	Es imposible trabajar

15) ¿Cuánto influye el dolor en sus actividades de ocio en general en una escala de 0 a 10? 0 significa "sin influencia" y 10 "las actividades de ocio son imposibles".

	Por favor indique solo un número
0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10	
Sin deterioro	Es imposible hacer actividades de ocio

### 3. Escalas de calidad de vida:

**Tabla 17.** Contenido de las escalas del SF-36. Disponible en: <https://orthotoolkit.com>

		Significado de las puntuaciones de 0 a 100	
Dimensión	Nº de ítems	Peor puntuación (0)	Mejor puntuación (100)
<b>Función física</b>	10	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido levantarse o ducharse, debido a la salud.	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas incluidas las más vigorosas sin ninguna limitación debido a la salud
<b>Rol físico</b>	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física
<b>Dolor corporal</b>	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante	Ningún dolor ni limitaciones debido a él
<b>Salud general</b>	5	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore	Evalúa la propia salud como excelente
<b>Vitalidad</b>	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo
<b>Función social</b>	2	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales	Lleva a cabo las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales
<b>Rol emocional</b>	3	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales
<b>Salud mental</b>	5	Sentimiento de angustia y depresión todo el tiempo	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo
<b>Transición de salud</b>	1	Cree que su salud es mucho peor que hace 1 año	Cree que su salud es mucho mejor que hace 1 año

Alternativa: cuestionario EQ-5D-5L, EuroQOL.

#### Escalas y cribado de depresión:

Cuestionario de Wholly (en cada visita):

- Durante el pasado mes: ¿se ha sentido desanimado/a, deprimido/a o sin esperanza?
- Durante el pasado mes: ¿ha tenido poco interés o ha disfrutado poco haciendo cosas?

En caso afirmativo aplicar el cuestionario BDI-IA, BDI-II o CES-D (Disponibles).



## ANEXO 5

### VALORACIÓN DE CASOS SOSPECHOSOS O CONFIRMADOS DE ENFERMEDAD DE FABRY

Equipo multidisciplinario de estudio y abordaje de la enfermedad de Fabry (EF) en el Hospital General Universitario Nuestra Señora de Prado (HGUNSP)

El médico tratante de cualquier servicio que tenga la sospecha diagnóstica de un caso de EF, diligenciará la historia clínica habitual incluyendo los datos clínicos relevantes relacionados con la EF y según la afectación, solicitará interconsulta al servicio correspondiente, teniéndose dentro de cada especialidad en el HGUNSP, a los facultativos de referencia citados en este documento.

Ante la sospecha clínica y mínimamente como estudio inicial, se determinarán los niveles de la enzima alfa-galactosidasa y liso-Gb3 en gota de sangre seca (DBS). Se dispondrá de dicha prueba en las consultas específicas de los servicios de Nefrología y Medicina Interna del HGUNSP.

El especialista de referencia en EF, cumplimentará los datos faltantes y solicitará las pruebas complementarias debidas, incluyendo el test genético. El acceso a dichas pruebas, seguirá de momento, la misma hoja de ruta de consulta de Nefrología, Medicina Interna y se derivará al laboratorio bioquímico especializado en enfermedades minoritarias.

Los resultados de los estudios genéticos aislados realizados en estudios de *screening* de patologías específicas, por ejemplo, en el panel de miocardiopatía hipertrófica, deberán ser interpretados y contextualizados de forma individualizada, teniendo en cuenta el fenotipo de cada paciente.

Reunidos los datos, se solicitará fecha para revisión del caso por el equipo multidisciplinario, de manera presencial o telemática. Una vez programada la revisión, se generará un registro, cumplimentando los siguientes datos (véase el modelo de informe clínico conjunto EMEF) que se considerarán como mínimos para permitir el correcto análisis y favorecer la toma de decisiones individualizadas, sobre la indicación del tratamiento específico con TRE, chaperona farmacológica o no intervención; definir el plan de seguimiento y el estudio de familiares.

El equipo multidisciplinario para el abordaje integral de la EF definirá el tratamiento más adecuado, el plan de seguimiento y el estudio familiar. Dependiendo de la edad del paciente(s) a estudio, la reunión multidisciplinaria de análisis de casos, podrá requerir en ciertas situaciones la presencia del pediatra.

## MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### Caracterización bioquímica y genética de la enfermedad de Fabry

Sr. / Sra:

DNI:

Manifiesto que he sido informado por el Dr./Dra.

de la naturaleza del estudio para el cual se tomara una muestra de sangre para realizar: los estudios bioquímicos y genéticos necesarios para analizar las alteraciones causantes de la enfermedad de Fabry.

Entiendo que el propósito principal de las pruebas es ayudar a mi médico en el diagnóstico de esta enfermedad.

Adicionalmente entiendo que la muestra de sangre se pueda también utilizar para la investigación en el conocimiento de esta enfermedad y que aunque esta investigación pueda no proporcionar información útil para mí o mi familia en este momento, pueda serlo en el futuro.

Finalmente, considero que la información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo cual he decidido voluntariamente dar la autorización para realizar la extracción de sangre propuesta.

Por su parte, el equipo médico se compromete a guardar el anonimato de los datos obtenidos y a informar a su medico de confianza para que le asesore sobre el significado de estos resultados.

En \_\_\_\_\_, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

Firma del médico responsable

Firma del paciente



**MODELO DE INFORME CLINICO CONJUNTO  
EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO ENFERMEDAD DE FABRY (EMEF)**

Número de Registro:

Fecha:

**A. Historia del paciente:**

- Antecedentes personales: cardiológicos, nefrológicos, neurológicos
- Situación basal, funciones mentales
- Antecedentes familiares, 3 líneas genealógicas, hijos y edades. Caso índice: en varones: madre, línea materna, hermanos, hijas. En mujeres: madre, línea materna, hermanos, hijos e hijas
- Anamnesis: edad, debut, cronología y evolución de los síntomas
- Manifestaciones de compromiso vital
- Manifestaciones de compromiso no vital

**B. Exploración física:**

- Córnea verticillata
- Angioqueratomas
- Linfedema
- Facie Fabry

**C. Hallazgos por sistemas, pruebas complementarias:**

- Bioquímica, sistemático de orina y proteinuria, ecocardiograma TT, ECG, RMN cardiaca T1, RMN cerebral, audiometría, oftalmoscopia, etc.

**D. Pruebas analíticas específicas de la EF:**

1. Estudio del caso índice:

- Varones: niveles de enzima alfa-galactosidasa. Si positivo: realizar estudio genético GLA y niveles plasmáticos de liso-Gb3.
- Mujeres: niveles de enzima alfa-galactosidasa. Si alta sospecha clínica e independiente del resultado, realizar estudio genético GLA y niveles plasmáticos de liso-Gb3.

2. Estudio familiar:

- Varones: niveles de enzima alfa galactosidasa. Si negativo: no precisa de más estudios. Si positivo: realizar estudio genético GLA.
- Mujeres: estudio genético GLA.

**Consideraciones:**

- El resultado del estudio genético deberá incluir el análisis de la variante patogénica o VSI verificado en el registro de bases de datos específicas como ClinVar o HGMD.
- Cuando una variante no se encuentre descrita previamente en bases de datos o sea considerada VSI, la presencia de sintomatología clásica, junto con baja actividad enzimática y niveles altos de liso-Gb3, son suficientes para confirmar el diagnóstico.

### E. Resumen consolidado de análisis del caso:

Los puntos 1 al 7 son necesarios para gestionar la solicitud de TRE.

El punto 8 es necesario para definir la extensión de la EF en el grupo familiar e identificar otros miembros potencialmente afectados.

#### 1. Diagnóstico y fenotipo:

- Criterios clínicos:
- Actividad de  $\alpha$ -Gal A
- Resultados estudio genético:

#### 2. Carga de la enfermedad:

- Resumen de afectación por sistemas
- Hallazgos y manifestaciones clínicas de compromiso vital
- Hallazgos y manifestaciones clínicas de compromiso no vital
- Liso-Gb3

Puntuación (una de las 2, siempre emplear la misma):

FASTEX

FOS-MSSI

#### 3. Criterios de inclusión o exclusión de tratamiento con TRE o chaperona farmacológica:

#### 4. Tratamiento elegido:

- TRE: protocolo y lugar de administración de las infusiones
- Chaperona: migalastat
- No indicado

#### 5. Justificación del tratamiento:

#### 6. Duración del tratamiento:

- Indeterminado, limitado por los criterios de suspensión.
- Ensayo de tratamiento de duración fija (enfermedad avanzada pero con criterios de administración del tratamiento)

#### 7. Plan de seguimiento, revisiones y evolución:

- Se determinará el plan de revisiones individualizado y se evaluarán los parámetros citados en los intervalos descritos, en el documento de referencia.

#### 8. Se elaborará un genograma (mínimo con 3 líneas) y un plan de estudio familiar:

- Previa autorización del paciente y hasta no disponer de genetista en el hospital, se realizará el registro del pedigrí en una base de datos estandarizada, mediante el programa Genopro®, accesible desde la consulta de enfermedades glomerulares, hereditarias y sistémicas de Nefrología. Se determinarán los familiares que precisan ser estudiados.

### F. Registro:

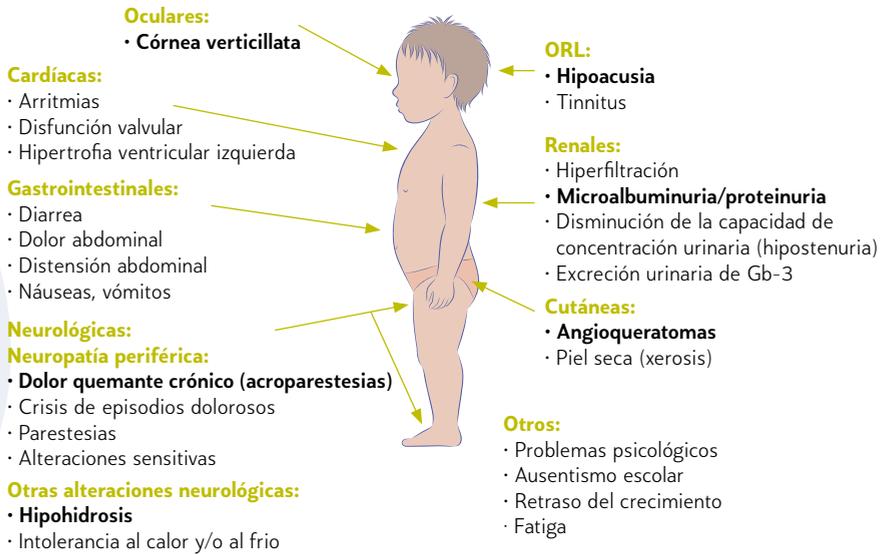
- Los genogramas se archivarán en una carpeta protegida con contraseña conocida solo por el médico tratante.
- Confirmado y analizado el caso, se procederá al registro en nuestra base de datos y posteriormente al registro regional y nacional.



## ANEXO 6

### INFOGRAFÍA

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN NIÑOS Y NIÑAS CON EF



Córnea verticillata



Acroparestesias



Angioqueratomas



**Criterios mayores**

**Tabla 18.** Signos y síntomas de la EF en la infancia. Adaptada de Germain y cols. [14]

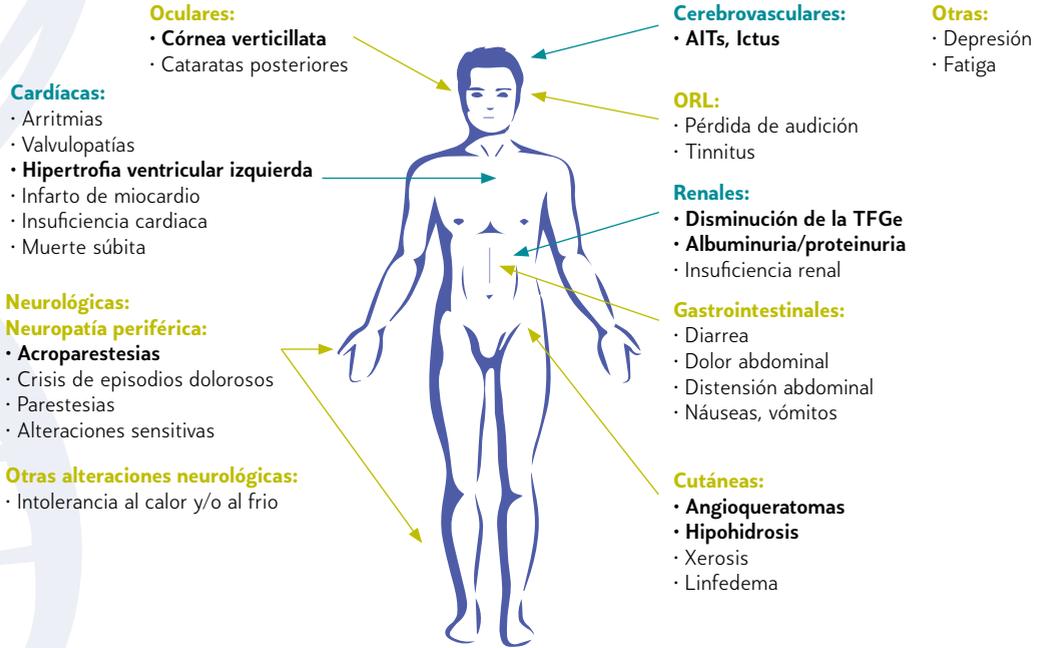
Afectación	Signos/síntomas	Hombres (%)	Mujeres (%)
<b>Criterios mayores</b>	Acroparestesias	58,8 - 67	40,5 - 65
	Angioqueratomas	19,6 - 57	7,6 - 38
	Cornea verticillata	36,1 - 73	65,5 - 70
<b>Gastrointestinal</b>	Diarrea, estreñimiento, vómito, dolor abdominal inespecífico	23,2 - 40	11,4 - 20
<b>Cardíaca</b>	Anormalidades de la conducción	8,3	6,9
	Enfermedad valvular	5,6	24,1
	Arritmias	2,8	0
<b>Renal</b>	Microalbuminuria		13,2
	Proteinuria		19,7
	Hiperfiltración		desconocida
<b>ORL</b>	Hipoacusia	19,4	24,1
	Tinnitus	22,2	41,3
	Vertigo	19,4	41,4
<b>Otras</b>	Intolerancia al calor	38,9	37,9
	Intolerancia al frío	16,7	17,2
	Hipohidrosis o anhidrosis	28,4 - 93	17,2 - 25

Fuentes: estudio de Ries, Registro Fabry y FOS [149-151]



## PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD DE FABRY

### Manifestaciones clínicas en adultos (hombres y mujeres)



**Tabla 19.** Manifestaciones clínicas en adultos con EF

Afectación	Signos/síntomas	Hombres (%)	Mujeres (%)	Característica
Cardíaca	Cualquier sintoma cardíaco	52,4 <sup>a</sup> 69,0 <sup>b</sup>	39,0 <sup>a</sup> 65,0 <sup>b</sup>	Principal causa de mortalidad en hombres y mujeres con EF Representa el 38% de la mortalidad por todas las causas <sup>a</sup>
	Hipertrofia ventricular izquierda	53,0 <sup>a</sup> 46,0 <sup>b</sup>	33,0 <sup>a</sup> 28,0 <sup>b</sup>	
	Angina	19,4 <sup>a</sup>	19,7 <sup>a</sup>	
	Disnea o insuficiencia cardíaca	19,4 <sup>a</sup>	19,7 <sup>a</sup>	
	Palpitaciones o arritmia documentada	15,3 <sup>a</sup>	21,3 <sup>a</sup>	
	Sincope	5,6 <sup>a</sup>	2,4 <sup>a</sup>	
Renal	Cualquier signo o sintoma renal	50 <sup>b</sup>	50 <sup>b</sup>	El 71% de los hombres tuvo una progresión más rápida del descenso de la TFGe frente al 39% de las mujeres <sup>c</sup>  La proteinuria es el indicador más importante de la progresión de la enfermedad renal en pacientes adultos con EF <sup>c</sup>
	ERC 3a o peor (TFGe < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	14,0 <sup>c</sup>	5,0 <sup>c</sup>	
	Proteinuria Proteinuria > 0,5g/24 h	44,0 <sup>b</sup> 64,0 <sup>c</sup>	33,0 <sup>b</sup> 43,0 <sup>c</sup>	
	Necesidad de TRS	17,0 <sup>b</sup> 14,0 <sup>d</sup>	1,0 <sup>b</sup> 2,0 <sup>d</sup>	
Neurológica	Cualquier sintoma neurológico	84,0 <sup>b</sup>	79,0 <sup>b</sup>	Isquémicos: 87% <sup>e</sup> Hemorrágicos: 13% <sup>e</sup>
	Cerebrovascular: AITs - ACVs	12,0 <sup>b</sup> 6,9 - 15,1 <sup>e</sup>	27,0 <sup>b</sup> 4,3 - 11,5 <sup>e</sup>	
	Dolor neuropático (acroparestesias)	76,0 <sup>b</sup>	64,0 <sup>b</sup>	
Oftalmológica	Córnea verticillata	50,8 <sup>f</sup> 74-94,0 <sup>g</sup>	51,1 <sup>f</sup> 66-82,0 <sup>g</sup>	1.203 (699 mujeres, 504 hombres) pacientes FOS >18 años <sup>f</sup>
	Vasos oculares tortuosos	24,6 <sup>f</sup>	16,0 <sup>f</sup>	
	Catarata capsular posterior	7,9 <sup>f</sup>	5,7 <sup>f</sup>	
Dermatológica	Angioqueratomas	66,0 <sup>h</sup>	36,0 <sup>h</sup>	Pueden tener cualquier distribución  Puede ser intermitente o continuo, simétrico o asimétrico
	Hipohidrosis o anhidrosis	53,0 <sup>h</sup>	28,0 <sup>h</sup>	
	Hiperhidrosis	6,4 <sup>i</sup>	11,9 <sup>i</sup>	
	Linfedema	16,0 <sup>h</sup>	6,0 <sup>h</sup>	
Gastrointestinal	Cualquier síntoma del TGI	48,9 <sup>j</sup>	54,2 <sup>j</sup>	La combinación de síntomas gastrointestinales observada con mayor frecuencia en pacientes con EF fue dolor abdominal y diarrea (14,3%) <sup>j</sup>
	Dolor abdominal	32,5 <sup>j</sup>	32,5 <sup>j</sup>	
	Diarrea	25,9 <sup>j</sup>	16,7 <sup>j</sup>	
	Estreñimiento	8,6 <sup>j</sup>	16,7 <sup>j</sup>	
	Náuseas	13,8 <sup>j</sup>	10,1 <sup>j</sup>	
	Vómitos	7,9 <sup>j</sup>	5,0 <sup>j</sup>	

(la tabla continua en página siguiente)



ORL	Pérdida de audición o tinnitus	57,0 <sup>b</sup>	47,0 <sup>b</sup>	Puede ser súbita o progresiva
	Audición anormal	54,5 <sup>k</sup>		Datos no diferenciados por sexo
	Pérdida súbita de la audición	32,0 <sup>k</sup>		Datos no diferenciados por sexo
	Tinnitus	27,0 <sup>k</sup>		Datos no diferenciados por sexo Puede ser unilateral o bilateral
Otras	HTA	57,0 <sup>l</sup>	47,0 <sup>l</sup>	Consideran HTA >130/80 mmHg Relacionada con ERC e IC
	Anemia	47,0 <sup>m</sup>	20,0 <sup>m</sup>	Relacionada con ERC e IC
	Osteopenia	27,0-46,0 <sup>n</sup>		Datos no diferenciados por sexo Principalmente afecta columna lumbar y cuello femoral 20% de los pacientes tenían hiperparatiroidismo
	Fatiga	24,0 <sup>b</sup>	28,0 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup> **FOS.** Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, *et al.* Cardiac manifestations of Anderson–Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1228–35.

<sup>b</sup> **FOS.** Mehta A, Ricci R, Widmer U, *et al.* Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236–242.

<sup>c</sup> **Registro FABRY.** Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, *et al.* Prognostic Indicators of Renal Disease Progression in Adults with Fabry Disease: natural History Data from the Fabry Registry. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:2220–2228.

<sup>d</sup> **Registro FABRY.** Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, *et al.* End-stage renal disease in patients with Fabry disease: natural history data from the Fabry Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):769–75.

<sup>e</sup> **Cohorte FOS y registro Fabry.** Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, *et al.* Cerebrovascular Involvement in Fabry Disease. *Stroke.* 2015;46:302–313.

<sup>f</sup> **FOS.** Pitz S, Kalkum G, Arash L, *et al.* Ocular signs correlate well with disease severity and genotype in Fabry disease. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120814.

<sup>g</sup> **Cohorte neerlandesa.** van der Tol L, Sminia ML, Hollak CE, *et al.* Cornea verticillata supports a diagnosis of Fabry disease in non-classical phenotypes: results from the Dutch cohort and a systematic review. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(1):3–8.

<sup>h</sup> **FOS 2005.** Orteu CH, Jansen T, Lidove O, *et al.* Fabry disease and the skin: data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol.* 2007;157(2):331–7.

<sup>i</sup> **FOS.** Lidove O, Ramaswami U, Jaussaud R, *et al.* FOS European investigators. Hyperhidrosis: a new and often early symptom in Fabry disease. international experience and data from the Fabry Outcome Survey. *Int J Clin Pract.* 2006;60(9):1053–9.

<sup>j</sup> **FOS.** Hoffmann B, Schwarz M, Mehta A, *et al.* Gastrointestinal Symptoms in 342 Patients With Fabry Disease: prevalence and Response to Enzyme Replacement Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1447–53.

<sup>k</sup> Germain DP, Avan P, Chassaing A, *et al.* Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients. *BMC Med Genet.* 2002;3:10.

<sup>l</sup> **FOS.** Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, *et al.* Prevalence of uncontrolled hypertension in patients with Fabry disease. *Am J Hypertens.* 2006;19(8):782–7.

<sup>m</sup> **FOS.** Kleinert J, Dehout F, Schwarting A, *et al.* Anemia is a new complication in Fabry disease: data from the Fabry Outcome Survey. *Kidney Int.* 2005;67(5):1955–60.

<sup>n</sup> **Cohorte sueca y danesa.** Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, *et al.* Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med.* 2007;9(12):812–8.

>> **FOS 2015.** Giugliani R, Niu DM, Ramaswami U, *et al.* A 15-Year Perspective of the Fabry Outcome Survey. *J Inborn Errors Metab Screen.* 2016;4.

Los datos recogidos en esta tabla provienen de diferentes publicaciones que analizan las subpoblaciones especificadas, principalmente de pacientes del Registro Fabry y de FOS (Encuesta de resultados Fabry).

## BIBLIOGRAFIA

1. Feriozzi S, Rozenfeld P. Pathology and pathogenic pathways in fabry nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2021 Sep 1;25(9):925–34.
2. Eikrem Ø, Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Houge G, Svarstad E, *et al*. Pathomechanisms of renal Fabry disease. *Cell Tissue Res*. 2017 Jul 1;369(1):53–62.
3. Knol IE, Ausems MGEM, Lindhout D, Van Diggelen OP, Verwey H, Davies J, *et al*. Different phenotypic expression in relatives with fabry disease caused by a W226X mutation. *Am J Med Genet*. 1999 Feb 19;82(5):436–9.
4. National Organization for Rare Disorders. Fabry Disease. <https://rarediseases.org/rare-diseases/fabry-disease/>. 2019.
5. Matern D, Gavrilov D, Oglesbee D, Raymond K, Rinaldo P, Tortorelli S. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin Perinatol*. 2015 Apr 1;39(3):206–16.
6. Mehta A, Clarke JTR, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, *et al*. Natural course of Fabry disease: Changing pattern of causes of death in FOS – Fabry Outcome Survey. *J Med Genet*. 2009 Aug;46(8):548–52.
7. Waldek S, Patel MR, Banikazemi M, Lemay R, Lee P. Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: Findings from the Fabry Registry. *Genet Med*. 2009 Nov;11(11):790–6.
8. Lenders M, Stappers F, Brand E. In Vitro and In Vivo Amenability to Migalastat in Fabry Disease. *Mol Ther Methods Clin Dev* [Internet]. 2020 Dec 11 [cited 2023 May 29];19:24–34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32995357>
9. Simonetta I, Tuttolomondo A, Di Chiara T, Miceli S. Genetics and gene therapy of Anderson-Fabry disease. *Curr Gene Ther*. 2018 Apr 6;18(2):96–106.
10. Beirão I, Cabrita A, Torres M, Silva F, Aguiar P, Gomes AM. Será doença de fabry? Abordagem diagnóstica e de seguimento. *Acta Med Port*. 2016 Feb 1;29(2):85–7.
11. Schiffmann R, Fuller M, Clarke LA, Aerts JMFG. Is it Fabry disease? *Genet Med*. 2016 Dec 1;18(12):1181–5.
12. Yasuda M, Shabbeer J, Benson SD, Maire I, Burnett RM, Desnick RJ. Fabry Disease: Characterization of  $\alpha$ -Galactosidase A Double Mutations and the D313Y Plasma Enzyme Pseudodeficiency Allele. *Hum Mutat*. 2003;22(6):486–92.
13. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, Politei J, Mauer M, Burlina A, *et al*. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*. 2018 Apr 1;123(4):416–27.
14. Germain DP, Fouilhoux A, Decramer S, Tardieu M, Pillet P, Fila M, *et al*. Consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of Fabry disease in paediatric patients. *Clin Genet*. 2019 Aug 1;96(2):107–17.
15. Nowak A, Mechtler TP, Hornemann T, Gawinecka J, Theswet E, Hilz MJ, *et al*. Genotype, phenotype and disease severity reflected by serum LysoGb3 levels in patients with Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2018 Feb 1;123(2):148–53.
16. Nowak A, Mechtler TP, Desnick RJ, Kasper DC. Plasma LysoGb3: A useful biomarker for the diagnosis and treatment of Fabry disease heterozygotes. *Mol Genet Metab*. 2017 Jan 1;120(1–2):57–61.
17. Nowak A, Beuschlein F, Sivasubramaniam V, Kasper D, Warnock DG. Lyso-Gb3 associates with adverse long-term outcome in patients with Fabry disease. *J Med Genet*. 2022;59:287–93.
18. Orteu CH, Jansen T, Lidove O, Jaussaud R, Hughes DA, Pintos-Morell G, *et al*. Fabry disease and the skin: Data from FOS, the Fabry outcome survey. *Br J Dermatol*. 2007 Aug;157(2):331–7.
19. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, Davey C, Beck M, Pitz S. Ocular manifestations of Fabry's disease: Data from the Fabry Outcome Survey. *Br J Ophthalmol*. 2007 Feb;91(2):210–4.
20. Michaud M, Mauhin W, Belmontou N, Garnotel R, Bedreddine N, Catros F, *et al*. When and How to Diagnose Fabry Disease in Clinical Practice. *Am J Med Sci*. 2020 Dec 1;360(6):641–9.
21. Chimenti C, Padua L, Pazzaglia C, Morgante E, Centurion C, Antuzzi D, *et al*. Cardiac and skeletal myopathy in Fabry disease: A clinicopathologic correlative study. *Hum Pathol*. 2012 Sep;43(9):1444–52.
22. Trimarchi H, Canzonieri R, Costales-Collaguazo C, Politei J, Stern A, Paulero M, *et al*. Early decrease in the podocalyxin to synaptopodin ratio in urinary Fabry podocytes. *Clin Kidney J* [Internet]. 2019 Feb 1;12(1):53–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30747154>
23. Tøndel C, Bostad L, Hirth A, Svarstad E. Renal Biopsy Findings in Children and Adolescents With Fabry Disease and Minimal Albuminuria. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):767–76.
24. Tøndel C, Kanai T, Larsen KK, Ito S, Politei JM, Warnock DG, *et al*. Foot process effacement is an early marker of nephropathy in young classic fabry patients without albuminuria. *Nephron*. 2015 Jan 1;129(1):16–21.
25. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, Ortiz A, Svarstad E, Warnock DG, *et al*. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017 Feb 1;91(2):284–93.



26. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, Chen B, Yasuda M, Desnick RJ. Fabry Disease: Prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. *J Med Genet.* 2018 Apr 1;55(4):261-8.
27. Namdar M. Electrocardiographic Changes and Arrhythmia in Fabry Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2016 Mar 24;3:7.
28. Hsu TR, Sung SH, Chang FP, Yang CF, Liu HC, Lin HY, et al. Endomyocardial biopsies in patients with left ventricular hypertrophy and a common Chinese later-onset fabry mutation (IVS4 + 919G > A). *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Jul 1;9:96.
29. Gal A, Hughes DA, Winchester B. Toward a consensus in the laboratory diagnostics of Fabry disease - Recommendations of a European expert group. *J Inher Metab Dis.* 2011 Apr;34(2):509-14.
30. Vardarli I, Rischpler C, Herrmann K, Weidemann F. Diagnosis and Screening of Patients with Fabry Disease. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:551-8.
31. Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, Linthorst GE, Hollak CEM, Poorthuis BJHM. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet.* 2015 Apr;52(4):262-8.
32. Yamashita S, Saotome M, Satoh H, Kajihara J, Mochizuki Y, Mizuno K, et al. Plasma globotriaosylsphingosine level as a primary screening target for Fabry disease in patients with left ventricular hypertrophy. *Circ J.* 2019;83(9):1901-7.
33. Balendran S, Oliva P, Sansen S, Mechtler TP, Streubel B, Cobos PN, et al. Diagnostic strategy for females suspected of Fabry disease. *Clin Genet.* 2020 Apr 1;97(4):655-60.
34. Baydakova GV, Ilyushkina AA, Moiseev S, Bychko IO, Nikitina NV, Buruleva TA, et al.  $\alpha$ -Galactosidase A/lysoGb3 ratio as a potential marker for Fabry disease in females. *Clin Chim Acta.* 2020 Feb 1;501:27-32.
35. Rocchetti MT, Spadaccino F, Catalano V, Zaza G, Stallone G, Fiocco D, et al. Metabolic Fingerprinting of Fabry Disease: Diagnostic and Prognostic Aspects. *Metabolites.* 2022 Jul 28;12(8).
36. Duro G, Zizzo C, Cammarata G, Burlina A, Burlina A, Polo G, et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: Is it really Anderson-Fabry disease? *Int J Mol Sci.* 2018 Dec 1;19(12).
37. Aerts JM, Groener JE, Kuiper S, Donker-Koopman WE, Strijland A, Ottenhoff R, et al. Elevated globotriaosylsphingosine is a hallmark of Fabry disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Feb 26;105(8):2812-7.
38. Bichet DG, Aerts JM, Auray-Blais C, Maruyama H, Mehta AB, Skuban N, et al. Assessment of plasma lyso-Gb3 for clinical monitoring of treatment response in migalastat-treated patients with Fabry disease. *Genet Med.* 2021 Jan 1;23(1):192-201.
39. Delarosa-Rodríguez R, Santotoribio JD, Paula HA, González-Meneses A, García-Morillo S, Jiménez-Arriscado P, et al. Accuracy diagnosis improvement of Fabry disease from dried blood spots: Enzyme activity, lyso-Gb3 accumulation and GLA gene sequencing. *Clin Genet.* 2021 Jun 1;99(6):761-71.
40. Sakuraba H, Togawa T, Tsukimura T, Kato H. Plasma lyso-Gb3: a biomarker for monitoring fabry patients during enzyme replacement therapy. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Aug 1;22(4):843-9.
41. Goker-Alpan O, Gambello MJ, Maegawa GHB, Nedd KJ, Gruskin DJ, Blankstein L, et al. Reduction of Plasma Globotriaosylsphingosine Levels After Switching from Agalsidase Alfa to Agalsidase Beta as Enzyme Replacement Therapy for Fabry Disease. *JIMD Rep.* 2016;25:95-106.
42. Langeveld M, Hollak CE, Klein van Loon S, van der Veen S, El Sayed M, Eskes E. Diagnosis, evaluation and treatment of Fabry disease in the Netherlands. *Protocolo 6.1 Sep 2021*, disponible en: <https://www.amc.nl/web/research-75/spinx/fabry-disease.htm>. Consultado en diciembre de 2022.
43. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, Elliott PM, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 15;177(2):400-8.
44. Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM.  $\alpha$ -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Valle DL, Antonarakis S, Ballabio A, Beaudet AL, Mitchell GA, editors. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill; 2019.
45. Choung HYG, Jean-Gilles J, Goldman B. Myeloid bodies is not an uncommon ultrastructural finding. *Ultrastruct Pathol.* 2022;46(1):130-8.
46. Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Jul;5(4):567-83.
47. Bracamonte ER, Kowalewska J, Starr J, Gitomer J, Alpers CE. Iatrogenic Phospholipidosis Mimicking Fabry Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006 Nov;48(5):844-50.
48. AEMPS. Ficha técnica Replagal® (agalsidasa alfa) [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01189004/FT\\_01189004.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01189004/FT_01189004.pdf)
49. AEMPS. Ficha técnica Fabrazyme® (agalsidasa beta) [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01188001/FT\\_01188001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/01188001/FT_01188001.pdf)
50. Warnock DG, Bichet DG, Holidia M, Goker-Alpan O, Nicholls K, Thomas M, et al. Oral migalastat HCl leads to greater systemic exposure and tissue levels of active  $\alpha$ -galactosidase A in fabry patients when co-administered with infused agalsidase. *PLoS One.* 2015 Aug 7;10(8).
51. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al. Agalsidase-beta therapy for advanced fabry disease: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jan 16;146(2):77-86.
52. Ortiz A, Abiose A, Bichet DG, Cabrera G, Charrow J, Germain DP, et al. Time to treatment benefit for adult patients with Fabry disease receiving agalsidase  $\beta$ : Data from the Fabry Registry. *J Med Genet.* 2016 Jul 1;53(7):495-502.

53. Sirrs SM, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Doucette S, Lemoine K, *et al.* Differential effects of agalsidase alfa and agalsidase beta in Fabry outcomes: 10 year outcomes from the Canadian Fabry Disease Initiative. *J Inher Metab Dis.* 2018 Sep;41(S1):37–219.
54. Nowak A, Dormond O, Monzambani V, Huynh-Do U, Barbey F. Agalsidase- $\beta$  should be proposed as first line therapy in classic male Fabry patients with undetectable  $\alpha$ -galactosidase A activity. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep 1;137(1–2):173–8.
55. Skrunes R, Tøndel C, Leh S, Larsen KK, Houge G, Davidsen ES, *et al.* Long-term dose-dependent agalsidase effects on kidney histology in fabry disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1470–9.
56. AEMPS. Ficha técnica Galafold® (migalstatat) [Internet]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151082001/FT\\_1151082001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151082001/FT_1151082001.pdf)
57. Mignani R, Panichi V, Giudicissi A, Taccola D, Boscaro F, Feletti C, *et al.* Enzyme replacement therapy with agalsidase beta in kidney transplant patients with Fabry disease: A pilot study. *Kidney Int.* 2004;65(4):1381–5.
58. Herrera J, Vidau P. La Enfermedad de Fabry en pacientes en hemodiálisis: valoración del tratamiento enzimático sustitutivo. *Diálisis y Trasplante.* 2012 Jul 1;33(3):71–4.
59. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, *et al.* Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2004;66(3):1279–82.
60. Pisani A, Spinelli L, Sabbatini M, Andreucci MV, Procaccini D, Abbaterusso C, *et al.* Enzyme replacement therapy in Fabry disease patients undergoing dialysis: Effects on quality of life and organ involvement. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jul;46(1):120–7.
61. Germain DP, Bruneval P, Tran TC, Balouet P, Richalet B, Benistan K. Uneventful pregnancy outcome after enzyme replacement therapy with agalsidase beta in a heterozygous female with Fabry disease: A case report. *Eur J Med Genet.* 2010 Mar;53(2):111–2.
62. ClinicalTrials.gov. A Global Prospective Observational Study of Women With Fabry Disease and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252066>.
63. Heerspink HJL, Stefánsson B V, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine.* 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
64. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *NEJM.* 2023 Jan 12;388(2):117–27.
65. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, *et al.* Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *NEJM.* 2019 Nov 21;381(21):1995–2008.
66. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *NEJM.* 2020 Oct 8;383(15):1413–24.
67. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, *et al.* Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *NEJM.* 2021 Oct 14;385(16):1451–61.
68. Solomon SD, McMurray JVV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, *et al.* Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *NEJM.* 2022 Sep 22;387(12):1089–98.
69. López B, González A, Hermida N, Laviades C, Díez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: Potential benefits of torasemide. *Kidney Int.* 2008;74(SUPPL. 111).
70. Ravassa S, González A, Bayés-Genís A, Lupón J, Díez J. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Mar 1;73(3):248–54.
71. Mignani R, Gerra D, Maidini L, Bignardi L, Casanova S, Cambi V, *et al.* Long-term survival of patients with renal transplantation in Fabry's disease. *Contrib Nephrol.* 2001;136:229–33.
72. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, *et al.* Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation.* 2000 Jun 15;69(11):2337–9.
73. Hasler S, Manka R, Greutmann M, Gämperli O, Schmied C, Tanner FC, *et al.* Elevated high-sensitivity troponin T levels are associated with adverse cardiac remodelling and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14285.
74. Takashio S, Yamamuro M, Uemura T, Utsunomiya D, Morita K, Izumiya Y, *et al.* Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin t release in patients with nonischemic heart failure. *Am J Cardiol.* 2014 May 15;113(10):1697–704.
75. Seydelmann N, Liu D, Krämer J, Drechsler C, Hu K, Nordbeck P, *et al.* High-sensitivity troponin: A clinical blood biomarker for staging cardiomyopathy in fabry disease. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jun 1;5(6).
76. Quiroga B, Goicoechea M, García De Vinuesa S, Verde E, Verdalles Ú, Yuste C, *et al.* Marcadores cardiacos en diferentes grados de enfermedad renal crónica: influencia de la inflamación y de la afectación cardiaca previa. *Med Clin (Barc).* 2012 Jun 30;139(3):98–102.
77. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, Lusardi P, Pica S, Spada M, *et al.* Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2019 Apr 1;12(4):e008424.
78. Augusto JB, Nordin S, Vijapurapu R, Baig S, Bulluck H, Castelletti S, *et al.* Myocardial edema, myocyte injury, and disease severity in Fabry disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2020 Mar;13(3):e010171.



79. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2020 Feb 1;180(2):223–30.
80. Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, MacHann W, Beer M, et al. Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J.* 2013 Jun 1;34(21):1587–96.
81. Wanner C, Arad M, Baron R, Burlina A, Elliott PM, Feldt-Rasmussen U, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018 Jul 1;124(3):189–203.
82. Üçeyler N, Magg B, Thomas P, Wiedmann S, Heuschmann P, Sommer C. A comprehensive Fabry-related pain questionnaire for adult patients. *Pain.* 2014;155(11):2301–5.
83. Ramaswami U, Stull DE, Parini R, Pintos-Morell G, Whybra C, Kalkum G, et al. Measuring patient experiences in Fabry disease: validation of the Fabry-specific Pediatric Health and Pain Questionnaire (FPHQP). *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Sep 20;10.
84. Lenders M, Stappers F, Niemietz C, Schmitz B, Boutin M, Ballmaier PJ, et al. Mutation-specific Fabry disease patient-derived cell model to evaluate the amenability to chaperone therapy. *J Med Genet.* 2019 Aug 1;56(8):548–56.
85. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, Bichet DG, Giugliani R, Wilcox WR, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. *NEJM.* 2016 Aug 11;375(6):545–55.
86. Germain DP, Altarescu G, Barriales-Villa R, Mignani R, Pawlaczyk K, Pieruzzi F, et al. An expert consensus on practical clinical recommendations and guidance for patients with classic Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2022 Sep 1;137(1–2):49–61.
87. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. *J Inherit Metab Dis.* 2012 Mar;35(2):227–43.
88. Lenders M, Oder D, Nowak A, Canaan-Kühl S, Arash-Kaps L, Drechsler C, et al. Impact of immunosuppressive therapy on therapy-neutralizing antibodies in transplanted patients with Fabry disease. *J Intern Med.* 2017 Sep 1;282(3):241–53.
89. Sato Y, Ida H, Ohashi T. Anti-BlyS antibody reduces the immune reaction against enzyme and enhances the efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease model mice. *Clin Immunol.* 2017 May;178:56–63.
90. Tsukimura T, Tayama Y, Shiga T, Hirai K, Togawa T, Sakuraba H. Anti-drug antibody formation in Japanese Fabry patients following enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Dec 1;25:100650.
91. 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(4):1589–95.
92. Smid BE, Hoogendijk SL, Wijburg FA, Hollak CEM, Linthorst GE. A revised home treatment algorithm for Fabry disease: Influence of antibody formation. *Mol Genet Metab.* 2013 Feb;108(2):132–7.
93. Lenders M, Scharnetzki D, Heidari A, Di Iorio D, Wegner SV, Brand E. Generation and characterization of a polyclonal human reference antibody to measure anti-drug antibody titers in patients with fabry disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 1;22(5):1–13.
94. Tanaka A, Takeda T, Hoshina T, Fukai K, Yamano T. Enzyme replacement therapy in a patient with Fabry disease and the development of IgE antibodies against agalsidase beta but not agalsidase alpha. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(SUPPL. 3).
95. Mignani R, Pieruzzi F, Berri F, Burlina A, Chinae B, Gallieni M, et al. Fabry STabilization inDEX (FASTEx): an innovative tool for the assessment of clinical stabilization in Fabry disease. *Clin Kidney J.* 2016 Oct 1;9(5):739–47.
96. Hamed A, DasMahapatra P, Lyn N, Gwaltney C, Iaconangelo C, Serrano D, et al. Fabry Disease Patient-Reported Outcome (FD-PRO) demonstrates robust measurement properties for assessing symptom severity in Fabry disease. *Mol Genet Metab Rep.* 2021 Dec 1;29:100824.
97. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB, et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: The European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10(1).
98. Calderón Sandubete EJ, Briones Pérez de la Blanca E, Alonso-Ortiz Del Río C, Santamaría Olmo R, López Mendoza M, Barcos Martínez M, et al. Spanish multidisciplinary clinical practice guidelines for Anderson-Fabry Disease in Adults. I. Method and recommendations. *Rev Clin Esp.* 2019 May 1;219(4):200–7.
99. Benjamin ER, Della Valle MC, Wu X, Katz E, Pruthi F, Bond S, et al. The validation of pharmacogenetics for the identification of Fabry patients to be treated with migalastat. *Genet Med.* 2017 Apr 1;19(4):430–8.
100. Lukas J, Cimmaruta C, Liguori L, Pantoom S, Iwanov K, Petters J, et al. Assessment of gene variant amenability for pharmacological chaperone therapy with 1-deoxygalactonojirimycin in fabry disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 1;21(3).
101. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Eveslage M, Karabul N, Kaufeld J, et al. Treatment of Fabry Disease management with migalastat-outcome from a prospective 24 months observational multicenter study (FAMOUS). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2022 May 5;8(3):272–81.
102. Desnick RJ. Enzyme replacement and enhancement therapies for lysosomal diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2004;27(3):385–410.
103. Oommen S, Zhou Y, Meiyappan M, Gurevich A, Qiu Y. Inter-assay variability influences migalastat amenability assessments among Fabry disease variants. *Mol Genet Metab.* 2019 May 1;127(1):74–85.

104. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Enzyme replacement therapy dose and Fabry nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Aug 1;33(8):1284–9.
105. Moreno-Martinez D, Aguiar P, Auray-Blais C, Beck M, Bichet DG, Burlina A, *et al*. Standardising clinical outcomes measures for adult clinical trials in Fabry disease: A global Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2021 Apr 1;132(4):234–43.
106. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, *et al*. Enzyme replacement therapy in fabry disease a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2001 Jun 6;285(21):2743–9.
107. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, *et al*. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson–Fabry disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008 Feb;94(2):153–8.
108. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, *et al*. Safety and Efficacy of Recombinant Human  $\alpha$ -Galactosidase A Replacement Therapy in Fabry's Disease. *NEJM*. 2001 Jul 5;345(1):9–16.
109. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, Sunder-Plassmann G, Koeller D, Nedd K, *et al*. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. *J Med Genet*. 2017 Apr 1;54(4):288–96.
110. Vedder AC, Linthorst GE, Houge G, Groener JEM, Ormel EE, Bouma BJ, *et al*. Treatment of fabry disease: Outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007 Jul 11;2(7).
111. Najafian B, Tøndel C, Svarstad E, Sokolovkiy A, Smith K, Mauer M. One year of enzyme replacement therapy reduces globotriaosylceramide inclusions in podocytes in Male adult patients with Fabry disease. *PLoS One*. 2016 Apr 1;11(4).
112. Mauer M, Sokolovkiy A, Barth JA, Castelli JP, Williams HN, Benjamin ER, *et al*. Reduction of podocyte globotriaosylceramide content in adult male patients with Fabry disease with amenable GLA mutations following 6 months of migalastat treatment. *J Med Genet*. 2017 Nov 1;54(11):781.
113. Arends M, Biegstraaten M, Wanner C, Sirrs S, Mehta A, Elliott PM, *et al*. Agalsidase alfa versus agalsidase beta for the treatment of Fabry disease: an international cohort study. *J Med Genet*. 2018 May 1;55(5):351–8.
114. Weidemann F, Krämer J, Duning T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, *et al*. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Apr 1;25(4):837–49.
115. Lenders M, Canaan-Kühl S, Krämer J, Duning T, Reiermann S, Sommer C, *et al*. Patients with fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction and switch-2-year follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar 1;27(3):952–62.
116. Krämer J, Lenders M, Canaan-Kühl S, Nordbeck P, Üçeyler N, Blaschke D, *et al*. Fabry disease under enzyme replacement therapy-new insights in efficacy of different dosages. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2018 Aug 1;33(8):1362–72.
117. Ripeau D, Amartino H, Cedrolia M, Urriaga L, Urdaneta B, Cano M, *et al*. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in the enzyme replacement therapy of patients with fabry disease in latin America. *Medicina (Argentina)*. 2017 Jun 1;77(3):173–9.
118. Lenders M, Nordbeck P, Kurschat C, Karabul N, Kaufeld J, Hennermann JB, *et al*. Treatment of Fabry's Disease With Migalastat: Outcome From a Prospective Observational Multicenter Study (FAMOUS). *Clin Pharmacol Ther*. 2020 Aug 1;108(2):326–37.
119. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(6):448–56.
120. Sakuraba H, Murata-Ohsawa M, Kawashima I, Tajima Y, Kotani M, Ohshima T, *et al*. Comparison of the effects of agalsidase alfa and agalsidase beta on cultured human Fabry fibroblasts and Fabry mice. *J Hum Genet*. 2006 Mar;51(3):180–8.
121. Wu YS, Khanna R, Schmith V, Lun Y, Shen JS, Garcia A, *et al*. Migalastat Tissue Distribution: Extrapolation From Mice to Humans Using Pharmacokinetic Modeling and Comparison With Agalsidase Beta Tissue Distribution in Mice. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2021 Sep 1;10(9):1075–88.
122. Ivanov E. Drug or poison: dosage is everything. *Mol Med Today*. 1999 Apr 1;5(4):146.
123. Sirrs S, Bichet DG, Iwanochko RM, Khan A, Moore D, Oudit G, *et al*. 2018 Canadian Fabry Disease Guidelines. 2018.
124. Smid BE, Rombach SM, Aerts JM, Kuiper S, Mirzaian M, Overkleeft HS, *et al*. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:69.
125. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, *et al*. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec 28;24(1):137–48.
126. Aydin Ö, Kasapkara ÇS, Çelik GE. Successful desensitization with Agalsidase alfa in 2 brothers with Fabry disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):367–8.
127. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. 2006.
128. Burlina AP, Manara R, Caillaud C, Laissy JP, Severino M, Klein I, *et al*. The pulvinar sign: Frequency and clinical correlations in Fabry disease. *J Neurol*. 2008 May;255(5):738–44.
129. Mugikura S, Takahashi S, Higano S, Kurihara N, Kon K, Sakamoto K. MR findings in Tay-Sachs disease. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20(4):551–5.



130. Kendall BE. Disorders of lysosomes, peroxisomes, and mitochondria. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992 Mar-Apr;13(2):621-53.
131. Sahraian MA, Motamedi M, Azimi AR, Hasan Paknejad SM. Bilateral pulvinar thalamic calcification in a patient with chronic cryptococcal meningitis. *Eur J Neurol.* 2007 Apr;14(4):e1-2.
132. Kolodny E, Fellgiebel A, Hilz MJ, Sims K, Caruso P, Phan TG, *et al.* Cerebrovascular involvement in fabry disease: Current status of knowledge. *Stroke.* 2015 Jan 3;46(1):302-13.
133. Cocozza S, Russo C, Pisani A, Olivo G, Riccio E, Cervo A, *et al.* Redefining the pulvinar sign in fabry disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Dec 1;38(12):2264-9.
134. Figliozzi S, Camporeale A, Boveri S, Pieruzzi F, Pieroni M, Lusardi P, *et al.* ECG-based score estimates the probability to detect Fabry Disease cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2021 Sep 15;339:110-7.
135. Orsborne C, Bradley J, Bonnett LJ, Pleva LA, Naish JH, Clark DG, *et al.* Validated Model for Prediction of Adverse Cardiac Outcome in Patients With Fabry Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Sep 6;80(10):982-94.
136. Viggiano E, Politano L. X chromosome inactivation in carriers of fabry disease: Review and meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 2;22(14).
137. Řeboun M, Sikora J, Magner M, Wiederlechnerová H, Černá A, Poupětová H, *et al.* Pitfalls of X-chromosome inactivation testing in females with Fabry disease. *Am J Med Genet A.* 2022 Jul 1;188(7):1979-89.
138. Shvetsova E, Sofronova A, Monajemi R, Gagalova K, Draisma HHM, White SJ, *et al.* Skewed X-inactivation is common in the general female population. *Eur J Hum Genet.* 2019 Mar 1;27(3):455-65.
139. Rombach SM, Aerts JMFG, Poorthuis BJHM, Groener JEM, Donker-Koopman W, Hendriks E, *et al.* Long-Term Effect of Antibodies against Infused Alpha-Galactosidase A in Fabry Disease on Plasma and Urinary (Lyso)Gb3 Reduction and Treatment Outcome. *PLoS One.* 2012 Oct 19;7(10).
140. Lenders M, Stypmann J, Duning T, Schmitz B, Brand SM, Brand E. Serum-Mediated Inhibition of Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:256-64.
141. López B, Querejeta R, González A, Sánchez E, Larman M, Díez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Jun 2;43(11):2028-35.
142. López B, González A, Beaumont J, Querejeta R, Larman M, Díez J. Identification of a Potential Cardiac Antifibrotic Mechanism of Torasemide in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Aug 28;50(9):859-67.
143. Goláň L, Goker-Alpan O, Holida M, Kantola I, Klopotoski M, Kuusisto J, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with fabry disease. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:3435-44.
144. Ortiz A, Sanchez-Niño MD. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy was underpowered. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Nov 2;9:5873-5.
145. Schiffmann R, Swift C, Wang X, Blankenship D, Ries M. A prospective 10-year study of individualized, intensified enzyme replacement therapy in advanced Fabry disease. *J Inher Metab Dis.* 2015 Apr 22;38(6):1129-36.
146. DuBuske I, Schmidlin K, Bernstein JA. Successful desensitization of a patient with Fabry disease with agalsidase beta (Fabrazyme) anaphylaxis after omalizumab pretreatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Jan 1;126(1):96-8.
147. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, Ries M, Mengel E, Miebach E, *et al.* The Mainz Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson - Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. *Clin Genet.* 2004 Apr;65(4):299-307.
148. Whybra C, Bähler F, Baron K. Measurement of disease severity and progression in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.* Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006. Chapter 32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11612/>
149. Hopkin RJ, Bissler J, Banikazemi M, Clarke L, Eng CM, Germain DP, *et al.* Characterization of Fabry Disease in 352 Pediatric Patients in the Fabry Registry. *Pediatr Res.* 2008 Nov;64(5):550-5.
150. Ries M, Ramaswami U, Parini R, Lindblad B, Whybra C, Willers I, *et al.* The early clinical phenotype of Fabry disease: A study on 35 European children and adolescents. *Eur J Pediatr.* 2003 Nov;162(11):767-72.
151. Ramaswami U, Whybra C, Parini R, Pintos-Morell G, Mehta A, Sunder-Plassmann G, *et al.* Clinical manifestations of Fabry disease in children: data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatr.* 2006 Jan;95(1):86-92.

## ABREVIATURAS

- AAV:** virus adenoasociados  
**ACOs:** anticoagulantes orales  
**ACR:** albuminuria  
**ACV:** accidente cerebro vascular  
**ADA:** anticuerpos antidrogas  
**AINEs:** antiinflamatorios no esteroideos  
**AIT:** accidente isquémico transitorio  
**ARA:** antagonistas de los receptores de la angiotensina II  
**AUC:** área bajo la curva  
**AV:** aurículo-ventricular  
**BPI:** *Brief Pain Inventory*  
**C2S:** cada dos semanas  
**CAC:** cociente albumina/creatinina  
**CBG:** contraste basado en gadolinio  
**CFDI:** *Canadian Fabry Disease Initiative*  
**CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*  
**[Cuestionario] BDI-II:** inventario de depresión de Beck-II  
**[Cuestionario] CES-D:** escala de depresión del centro de estudios epidemiológicos  
**[Cuestionario] FPHPQ:** *Fabry-specific Paediatric Health and Pain Questionnaire*  
**[Cuestionario] FPQ:** *Fabry Pain Questionnaire*  
**[Cuestionario] SF-36:** cuestionario de calidad de vida  
**DAI:** desfibrilador automático implantable  
**DBS:** Dried Blood Spot, gota de sangre seca  
**DNIRP:** déficit neurológico isquémico reversible prolongado  
**EAs:** efectos adversos  
**ECG:** electrocardiograma  
**EDL:** enfermedades por depósito lisosomal  
**EF:** enfermedad de Fabry  
**EFC:** enfermedad de Fabry clásica  
**EFNC:** enfermedad de Fabry no clásica (inicio tardío)  
**EMA:** *European Medicines Agency*  
**EMEF:** equipo multidisciplinario enfermedad de Fabry  
**ERC:** enfermedad renal crónica  
**FA:** fibrilación auricular  
**FDA:** *Food and Drug Administration*  
**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
**FGe:** filtrado glomerular estimado  
**FIF:** fosfolipidosis inducida por fármacos  
**FOS:** *Fabry Outcome Survey*  
**FPHPQ:** cuestionario pediátrico de salud y dolor específico de Fabry  
**FT:** ficha técnica  
**Gb3:** globotriaosilceramida  
Prevalencia: hoy ORPHANET [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=324](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=324)
- Gb3:** globotriaosilceramida  
**α-Gal A:** alfa-galactosidasa  
**GLA:** galactosidasa alfa  
**GLP-HEK:** *Good Laboratory Practice - HEK*  
**GPC:** guía de práctica clínica  
**HD:** hemodiálisis  
**HGUNSP:** Hospital General Universitario Nuestra Señora de Prado  
**HTA:** hipertensión arterial  
**HVI:** hipertrofia ventricular izquierda  
**IC:** insuficiencia cardiaca  
**IECAs:** Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa  
**iSGLT2:** inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2  
**IV:** intravenoso  
**ME:** microscopía electrónica  
**MIRC:** material inmune de reacción cruzada  
**MSSI:** índice de puntuación de gravedad de Mainz  
**MVI:** masa ventricular Izquierda  
**NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence*  
**NYHA:** *New York Heart Association*  
**ORL:** otorrinolaringólogo  
**PCR:** proteinuria  
**PEG:** polietilenglicol  
**PTHi:** hormona paratiroidea intacta  
**QST:** cuantificación de umbrales sensitivos  
**RAI:** reacciones asociadas con la infusión  
**RIP (PRO, en inglés):** resultado informado por paciente  
**RMN:** resonancia magnética nuclear  
**RT:** realce tardío  
**SN:** sistema nervioso  
**SNC:** sistema nervioso central  
**SSIEM:** *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism*  
**TAC:** tomografía axial computarizada  
**TFGe:** tasa de filtración glomerular estimada  
**TGI:** tracto genital inferior  
**TI:** tiempo de infusión  
**TRE:** terapia de reemplazo enzimático  
**TRS:** tratamiento renal sustitutivo  
**TT:** transtorácico  
**VO:** vía oral  
**VPP:** valor predictivo positivo  
**VR:** valor normal  
**VSI:** variante de significado incierto





FUNDACIÓN PROFESOR  
NOVOA SANTOS