



ENFERMEDAD DE FABRY: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ESTUDIO DE UTILIZACIÓN

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry consiste en una alteración enzimática de carácter genético que provoca graves patologías multiorgánicas, debidas a la acumulación del sustrato Gb3. En nuestro trabajo realizamos en primer lugar un enfoque general de la enfermedad, para luego centrarnos en el tratamiento actual y terapias en desarrollo. También realizamos un estudio de utilización de los pacientes tratados en un hospital de la Comunidad de Madrid.

OBJETIVOS

- Realizar una revisión de la enfermedad de Fabry, desarrollando su sintomatología, patología, diagnóstico y tratamiento.
- Realizar un estudio de utilización de los pacientes en tratamiento de la enfermedad de Fabry en un hospital de la Comunidad de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica de artículos científicos sobre la enfermedad de Fabry, centrándonos en las patologías cardíaca y renal y en las nuevas metodologías de tratamiento. Para ello se realizó una acotación en función de artículos, tanto en castellano como en inglés, comprendidos entre los años 2011 y 2015 que contuviesen las palabras claves "revisión", "enfermedad", "Fabry", "tratamiento", "reemplazo enzimático", "diagnóstico", "evolución", "síntomas", "signos" y/o "epidemiología". Hemos trabajado con artículos completos en versión libre encontrados a partir de los buscadores NCBI (National Center for Biotechnology Information), Elsevier, BotPlus, Biblioteca virtual universitaria UJED.

Estos artículos empleados han sido tanto revisiones generales de la enfermedad y avances sobre los nuevos tratamientos, como ensayos clínicos.

- Revisión de las historias clínicas de pacientes tratados en este hospital, recogiendo variables como: edad, sexo, tratamiento que reciben, inicio del tratamiento y evolución, complicaciones y reacciones adversas.
- El tratamiento de la información recogida de la Historia Clínica de los pacientes o la información derivada del proyecto se realizó de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de Datos de Carácter Personal. Los datos recogidos han sido mantenidos en el anonimato, en ningún momento se pudo identificar a los pacientes.

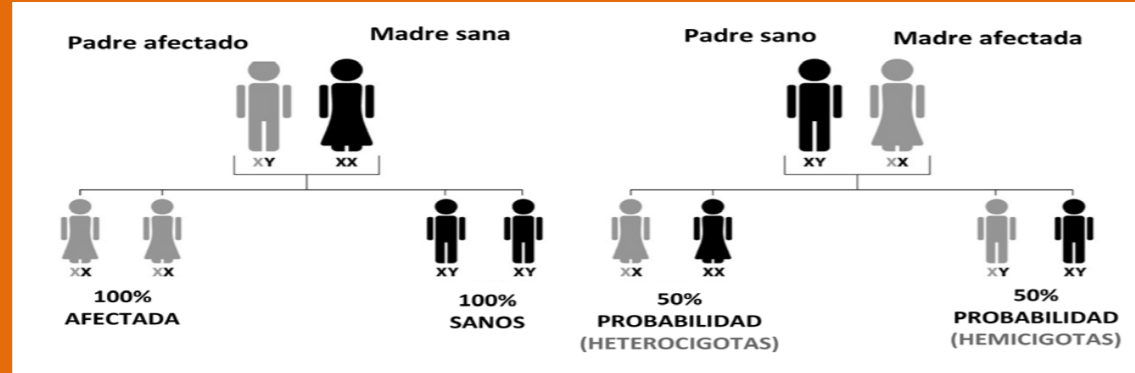
RESULTADOS

PATOLOGÍA

DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno metabólico lisosomal de carácter hereditario que se transmite ligado al cromosoma X (locus Xq22). Radica principalmente en un defecto de almacenamiento lisosomal, resultado de un déficit de la enzima alfa-galactosidasa A (α -GalA). El fallo total o parcial de esta enzima, inhibe el metabolismo de glicosfingolípidos, principalmente de la globotriosilceramida (Gb3 o Gb3) a lactosilceramida¹. Este último metabolito es el principal precursor de las paredes plaquetarias.

Va a ser la acumulación de este sustrato (Gb3) en el tejido endotelial, el causante de la aparición de múltiples afecciones a diferentes niveles, siendo los más relevantes y característicos de la enfermedad los fallos renales, las cardiomiopatías y los daños cerebrales¹.



GRUPO ETARIO	SÍNTOMAS Y SIGNOS
Niños y adolescentes (antes de los 18 años)	<ul style="list-style-type: none"> Dolor neuropático Anomalías oftalmológicas (córnea verticilata y ortosisas en vasos retinianos) Discapacidades auditivas Hipo/hiperhidrosis Hipersensibilidad al frío y al calor Trastornos GI y dolor abdominal Letargia y fatiga ante actividad física Angioqueratomas Signos tempranos de afectación cardíaca o renal (microalbuminuria, proteinuria, alteraciones de ritmo cardíaco)
Adultos jóvenes (18 a 30 años)	<ul style="list-style-type: none"> Cualquiera de las anteriores Proteinuria y enfermedad renal progresiva Cardiomiopatía Accidente isquémico transitorio, ACV Dismorfismo facial
Adultos mayores (después de los 30 años)	<ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento de cualquiera de las anteriores IR progresiva o terminal (diálisis o trasplante) Insuficiencia cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda, disnea, arritmia, angor) Accidente isquémico transitorio, ACV²

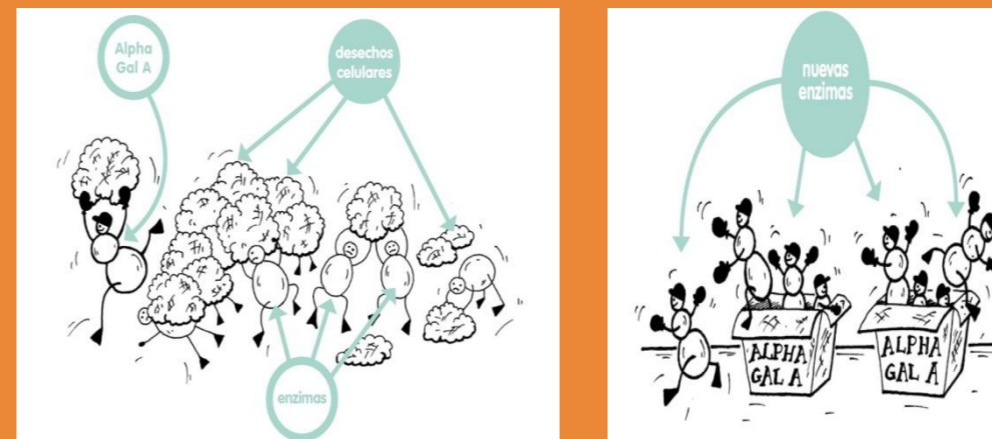
TRATAMIENTO

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO ⁴	
DOLOR	<ul style="list-style-type: none"> Dolor crónico: carbamazepina, gabapentina, fentanilo, pregabalina En crisis de dolor: AINES u opiáceos Hipoacusia súbita: corticoides
ANGIOQUERATOMA	<ul style="list-style-type: none"> Evitar factores que inducen a crisis de dolor (ejercicio físico, estrés emocional, cambios de temperatura ambiental). Terapia con láser de Argón
ENFERMEDAD RENAL	<ul style="list-style-type: none"> Dieta hipoproteica y/o hiposódica, balance hídrico con hiperhidratación y/o diuréticos Antihipertensivos y/o antihipertensivos (IECA, ARA II en pacientes con proteinuria). Fracaso renal: en pacientes con insuficiencia renal terminal está indicada la terapia de sustitución renal con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante. Cardiopatía isquémica: β-bloqueantes, calcioantagonistas, nitratos
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca: IECA, ARA II, diuréticos, digoxina, β-bloqueantes Trastornos del ritmo: antiarrítmicos, anticoagulantes, marcapasos, desfibrilador automático implantable
AFECCIÓN GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> Dieta pobre en grasa, ingestas frecuentes y de poca cantidad, enzimas pancreáticas, procinéticos, en vómito grave o incapacitante está indicada la betahistina, antispasmodicos, reguladores del tránsito, antiarréicos.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	IECA, ARA II, calcioantagonistas, diuréticos
DISLIPIDEMIAS	Estatinas
ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR	Antiagregantes o anticoagulantes
SÍNDROME DEPRESIVO	Inhibidores de la recaptación de la serotonina

TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Antes de la disponibilidad del tratamiento de reemplazo enzimático, las medidas terapéuticas para la enfermedad de Fabry consistían principalmente en cuidados sintomáticos, paliativos y no específicos⁵. En el año 2001, se inició el tratamiento específico con la terapia de reemplazo enzimático con la reposición de α -Gal A humana. El objetivo es reemplazar el déficit de alfa-galactosidasa tanto en pacientes con la enfermedad avanzada como con la enfermedad en desarrollo incipiente. Consiste en una terapia de restauración enzimática a través de la administración parenteral de preparaciones enzimáticas de alfa-galactosidasa⁴.

Preparaciones posibles: agalsidasa alfa (Replagal[®], Shire Inc.) y agalsidasa beta (Fabrazyme[®], Genzyme Corp.). Ambas han sido aprobadas en Europa desde el 2003, y solamente la agalsidasa beta ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su comercialización en Estados Unidos⁷.



	AGALSIDASA ALFA ¹⁰	AGALSIDASA BETA ¹¹
Fuente de obtención	Fibroblastos humanos (tecnología ADN recombinante)	Células de ovario de hámster chino
Tipo de glicosilación	Humana	No humana
Reacciones infusionales	10%	50%
Dosis y frecuencia	0,2 mg/kg/2 semanas	1 mg/kg/2 semanas (0.25 mg/min inicial)
Duración de la infusión	40 minutos	2-4 horas
Premedicación	No excepto reacción infusional	Antipiréticos y/o antihistamínicos



Resultados del estudio de utilización

	PACIENTE 1 (V, 48 AÑOS)	PACIENTE 2 (M, 57 AÑOS)	PACIENTE 3 (V, 24 AÑOS)
Tratamiento sintomático	Losartán Espironolactona Salmeterol+propionato de fluticasona Spiriva Salbutamol sulfato Omeprazol AINES Propionato de fluticasona Dieta sin sal y pobre en grasas saturadas	Pitavastatina Extracto de Ginkgo biloba Dieta sin sal y pobre en grasas saturadas de origen animal Pauta de ejercicio	Dieta sin sal pobre en grasas saturadas de origen animal
Inicio de Terapia de reemplazo enzimático	Febrero 2013: Agalsidasa alfa	Julio de 2011: Agalsidasa alfa	Enero 2012: Agalsidasa alfa
Continuación de la TRE	En valoración su modificación a agalsidasa beta	Sí, presenta buena tolerancia	Sí, presenta buena tolerancia y evolución
Interacciones	NO	NO	NO
Efectos adversos	Tres episodios de reacciones infusionales resueltas con premedicación	NO	NO
Otras observaciones	NO	Presenta relación de parentesco materno-filial con el paciente número 2	Presenta relación de parentesco materno-filial con el paciente número 3

PATOLOGÍA CARDÍACA

Las principales complicaciones cardiovasculares consisten en:

- hipertrofia miocárdica del ventrículo izquierdo
- estrechamiento de las válvulas
- dilatación de la aorta ascendente
- turbulencias en la conducción

En fases más avanzadas de la enfermedad también encontramos signos de fibrosis, así como descoordinación entre las funciones sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo. El mecanismo exacto por el cual se produce la hipertrofia y fibrosis de las células miocárdicas no está totalmente definido en la EF a día de hoy. Esto se debe a que la acumulación de Gb3 a nivel del miocardio justificaría únicamente de un 1 a un 3% de la masa hipertrofica del corazón, indicando que la hipertrofia que se produce en ventrículo izquierdo no es un resultado primario de la filtración del Gb3. Sin embargo, lo que sí está claro es que es esta primera filtración la que va a desencadenar el resto de procesos patológicos.

Muchos factores de crecimiento, como el metabolito del Gb3 (liso Gb3), u otros mecanismos de estrés oxidativo inducidos por exceso intracelular de Gb3, resultan en una desregulación de la adhesión celular hacia las células vasoendoteliales. Esto puede verse relacionado con:

- lesiones microvasculares
- nerosis miocárdica
- reducción del volumen cardíaco

Así mismo, también se trabaja actualmente con la teoría de la destrucción de la energía mitocondrial de estas células por parte del Gb3, debido a mutaciones proteicas en las mismas presentes en pacientes con EF¹.

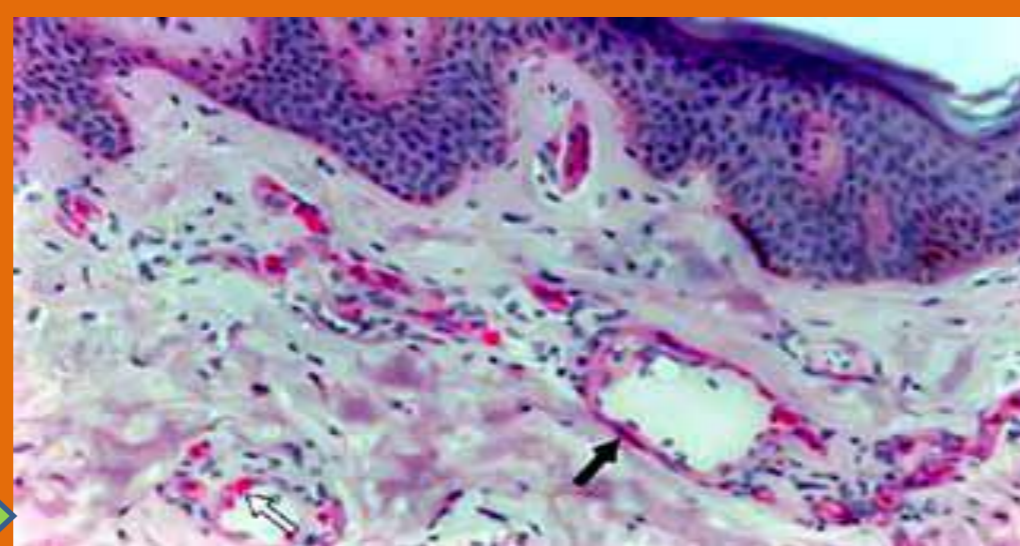
Por último, las acumulaciones en las válvulas y en el nódulo aurículo-ventricular pueden provocar problemas en la conducción en los impulsos eléctricos.

PATOLOGÍA RENAL

A nivel renal, el problema de la acumulación de Gb3 va a surgir de una forma multifactorial:

- Acumulación en tejido glomerular (impide filtración activa)
- Gb3 produce apoptosis de células tisulares (acumulación en lisosomas, liberación de proteínas a sangre y aumento de presión oncótica), produciendo fallo renal por rotura de las paredes tisulares.

En la EF, la pérdida de la función renal está supeditada al grado de proteinuria y, en pacientes no tratados, es mucho más rápida si la TFG se encuentra por debajo de 60ml/min/1,73m². Ser hombre y padecer de hipertensión son factores de riesgo significativos para desarrollar un fallo renal asociado a EF. Existe un porcentaje de entre un 10% (hombres) y un 30% (mujeres) que pueden presentar fallo renal sin proteinuria en el estadio III de IRC. Esto puede deberse a otros síntomas asociados a la enfermedad como la hipo-hiperhidrosis, que va a dañar la filtración de formas alternativas¹.



DIAGNÓSTICO: se debe demostrar que existe un déficit o ausencia de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos.

NEUROLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> QST (Quantitative Sensory Testing: estudio sensitivo cuantitativo): permite saber el umbral de cada fibra sensitiva y gruesa Resonancia magnética cerebral: detecta lesiones tardías y tempranas Angioresonancia de vasos intracraniales Otros: Eco Doppler transcraneano, escala de dolor Brief Pain Inventory, escala de calidad de vida, biopsias de la piel (con cuantificación de terminales libres)
CARDIOLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> ECG de 12 derivaciones, medición de índice y producto de Sokolov y la sumatoria y su producto de las amplitudes del QRS Diámetros cavitarios, Doppler tisular, presencia de insuficiencias valvulares Deberá realizarse en la etapa basal y repetirse a los 6 meses; si son patológicos deberán controlarse Strain Rate, como variante del Doppler tisular. Se trata de un estudio de perfusión miocárdica con radioisótopos de reposo y esfuerzo o con apremio farmacológico. Se utiliza en pacientes con angor, disnea, disfunción ventricular
NEFROLOGÍA	<ul style="list-style-type: none"> Sospecha frente a la presencia de glomerulopatía o tubulopatía familiar con historia familiar de coronariopatía, ACV, IRC o fallo renal crónico de OD (angioqueratomas) Laboratorio: <ul style="list-style-type: none"> En sangre: hemograma, urea, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, magnesio En orina de 24 horas: creatinuria y proteinuria (aclaramiento de creatinina) Ecografía inicial Biopsia renal para valorar datos sobre el pronóstico, mediante microscopía electrónica (acúmulos de Gb3 tienen tinción específica), ausencia de tinción positiva con IF Detección de los angioqueratomas y determinación de su extensión por médico especialista Icografía corporal total Biopsia de piel antes del tratamiento y anualmente, tomando muestras de piel sana y del angioqueratoma; realizada por un experto patólogo de la enfermedad
DERMATOLOGÍA	<p>Estas técnicas permiten evaluar la mejoría del depósito de glicosfingolípidos</p>
ORL	<ul style="list-style-type: none"> Examen clínico, audiometría tonal, logaudiometría Opcionales: acufenometría, timpanometría
PEDIATRÍA	<p>Se debe realizar un estudio multidisciplinar teniendo en cuenta las variaciones definidas para dicho grupo etario:</p> <ul style="list-style-type: none"> Modificar el filtrado glomerular estimado: talla (cm) x cte. (0.43-Swhartz o 0.55-Jaffe)/ Crp Adecuar el valor de la microalbuminuria a la superficie corporal Utilizar escala de calidad de vida pediátrica Evaluación psicossocial, edad ósea

CONCLUSIONES

Con más de 10 años de uso, la eficacia y la seguridad de ambas formas de agalsidasa han sido comprobadas suficientemente en estudios clínicos. Se ha observado una reducción de la acumulación de glicosfingolípidos en plasma, corazón, hígado, piel y riñón. Estos descensos se asociaron a una mejoría del estado clínico de los pacientes, demostrando así que el tratamiento revierte muchas de las principales manifestaciones clínicas. Encontramos una disminución del dolor, mejoría de la enfermedad renal, disminución de la hipertrofia ventricular por reducción de la masa cardíaca, y disminución de las manifestaciones neurológicas a corto plazo. El nivel de respuesta de los pacientes es relativamente alto, por encima del 65%. Sin embargo, en el seguimiento a cinco años, se ha visto que a largo plazo se retrasa la progresión del daño renal y cardíaco, sobre todo en mujeres. En hombres, el crecimiento ventricular izquierdo persiste a pesar del tratamiento.

Nuevas publicaciones han puesto de manifiesto el escaso beneficio de esta terapia si se inicia en las etapas tardías de la enfermedad. Esto retrasaría la aparición de futuras complicaciones pero no prevendría la progresión de las patologías a nivel renal, cardíaco y cerebrovascular. Aunque el tratamiento no es curativo, la restauración enzimática parece permitir una paulatina reducción o incluso desaparición de los depósitos patológicos de esfingolípidos, con una mejora significativa de la sintomatología y estabilización de diversas funciones orgánicas. Respecto a las historias clínicas con las que hemos trabajado, dos de los tres pacientes tratados con la TRE presentan buena tolerancia y evolución. El tercero tuvo reacciones infusionales al tratamiento a pesar de las mejorías respecto a su sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

- Anastasakis A, Sevdalis E, Papatheodorou E, Christodoulos S. Anderson-Fabry Disease: A cardiomyopathy that can be cured. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 316-326
- Gerrain DP, Charrow J, Desnick RJ et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. *J Med Genet Published Online First*: doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102797
- Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review- how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrology* 2014, 15:72
- Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinsky I et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 482-494
- Documento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España
- Alfadhel M, Sirs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7: 69-82
- Alegria T, Vairo F, V de Souza M, Krug BC, Schwartz JVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 947-954 (2012)
- Cantillo JJ, Rojas WG. Enfermedad de Fabry. Descripción de un caso y su evolución en terapia de reemplazo enzimático. *Acta Med Colomb* 2014; 39: 202-206
- Politei J, Schenone AB, Antongiovanni N. Enfermedad de Fabry: La importancia de la terapia de reemplazo enzimático (TRE): tratar rápida y eficazmente. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* 2014 34 (2) Pág. 82-86
- Ficha técnica de Replagal[®]
- Ficha técnica de Fabrazyme[®]