



Orientaciones 2016

MANEJO CLÍNICO ENFERMEDAD DE FABRY

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento Secretaría AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica

Orientaciones para el manejo clínico de la Enfermedad de Fabry.

Santiago, Minsal

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2016

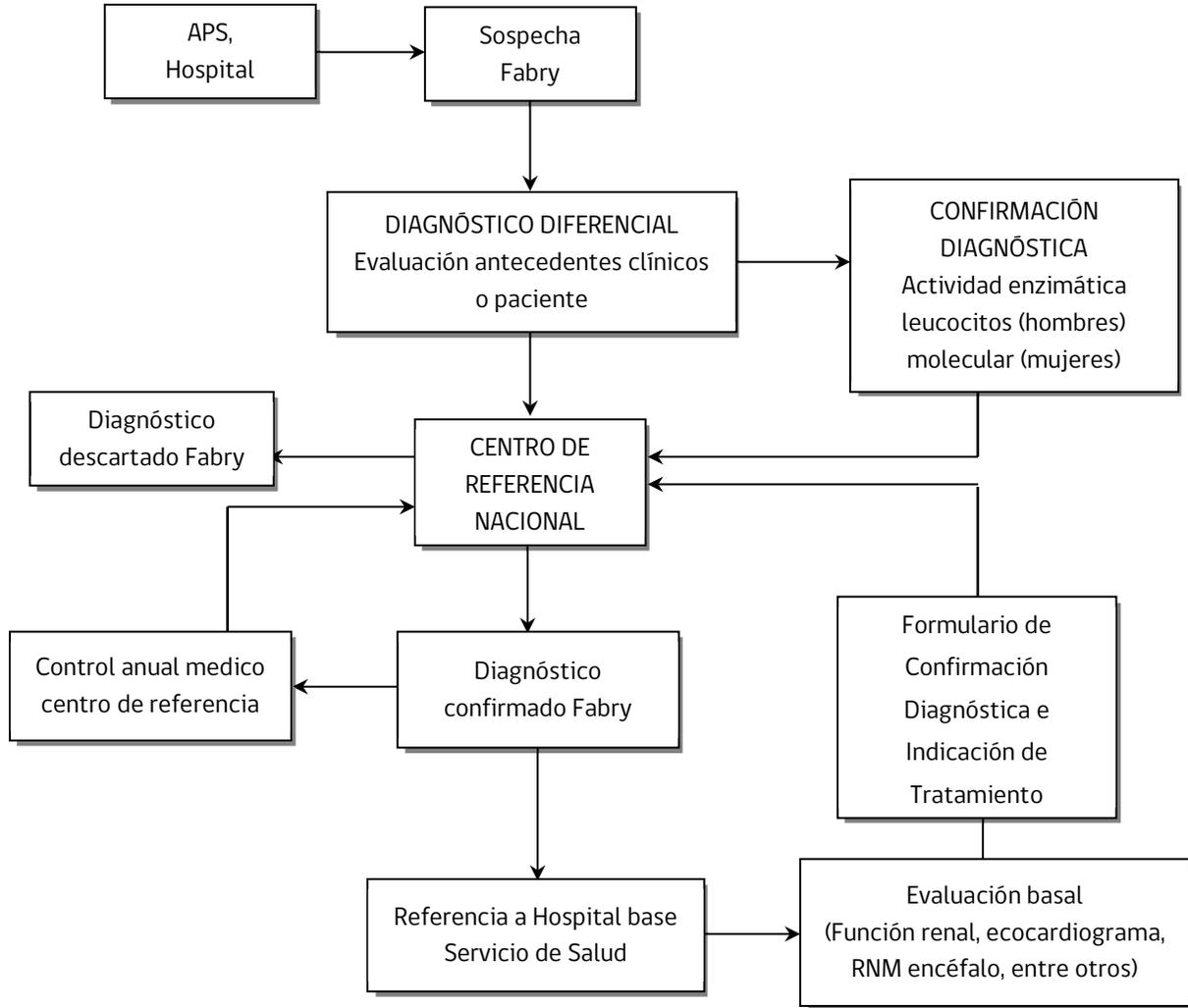
ABREVIATURAS

EF	Enfermedad de Fabry
EVA	Escala Visual Análoga
TRE	Terapia de reemplazo enzimático

ÍNDICE

ALGORITMO.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
2. OBJETIVOS	7
2.1. Objetivo General	7
2.2. Objetivos Específicos	7
3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN.....	7
4. DIAGNÓSTICO	7
4.1 Sospecha Clínica.....	7
4.2 Confirmación Diagnóstica	8
5. TRATAMIENTO	9
5.1 Tratamiento Farmacológico	9
6. SEGUIMIENTO	11
7. METODOLOGÍA.....	11
8. GRUPO DE ELABORACIÓN Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS.....	13
8.1. Grupo Elaborador	13
8.1. Grupo Revisor	14
8.1. Declaración de Conflictos de Interés.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	15

ALGORITMO



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad multisistémica, crónica, progresiva, de carácter hereditario y ligada al cromosoma X. El déficit enzimático es consecuencia de una mutación en el gen de la α -galactosidasa A, localizado en la región Xq22.1 del cromosoma X(1).

Las Enfermedades por Depósito Lisosomal se producen cuando la actividad de una enzima es deficiente, por lo que las sustancias que deben ser degradadas y recicladas por esta enzima, particularmente globotriaosilceramida (Gb3) en la Enfermedad de Fabry, se acumulan en la célula. Esto puede causar una amplia gama de síntomas que afectan a todo el organismo. Los riñones, el corazón y el cerebro pueden verse afectados provocando una enfermedad grave y con ello reduce la esperanza de vida entre los individuos afectados. En la literatura se han descrito los síntomas de esta enfermedad tanto en mujeres y hombres. Ambos sexos pueden padecer esta enfermedad, aunque la aparición de éstos puede ser más tardía y más variable en las mujeres.

Desde el punto de vista epidemiológico, es una enfermedad rara. La incidencia de la EF es de 1/476.000 personas. En hombres, la incidencia es de 1/80.000 a 1/238.000 hombres (2). La EF es la segunda patología de depósito lisosomal más prevalente, después de la enfermedad de Gaucher. Según datos de Orphanet, en Europa, la prevalencia estimada de la EF es de 1,75/100.000 personas (3).

Estudios recientes de pesquisa neonatal para esta condición, muestran que la incidencia podría ser tan alta como de 1 en 3.600 recién nacidos vivos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Entregar orientaciones a los equipos de salud para estandarizar el manejo clínico de la Enfermedad de Fabry.

2.2. Objetivos Específicos

1. Entregar orientaciones para el diagnóstico oportuno de la Enfermedad de Fabry.
2. Entregar orientaciones para el tratamiento de la Enfermedad de Fabry.
3. Entregar orientaciones para el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Fabry.

3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN

Esta orientación no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención.

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Sospecha Clínica

Se debe sospechar el diagnóstico de EF en los siguientes escenarios clínicos:

Niños y Adolescentes: Pacientes que presenten un cuadro de dolor de extremidades agudo o crónico, de localización en palmas de manos y plantas de pies, con mala o nula respuesta a la analgesia habitual. Estos dolores se presentan en relación a intolerancia al

calor, frío o ejercicio. Las lesiones dermatológicas más frecuentes son los angioqueratomas difusos, habitualmente localizados en tronco, zona genital, ombligo y glúteos. Estos pacientes también presentan hipohidrosis, alteraciones osteoarticulares, proteinuria y opacidades corneales típicamente descritas como “cornea verticilata”, que sin afectar la visión, suelen ser hallazgo en el examen oftalmológico.

Adultos: Persistencia de síntomas anteriores sin causa clara, insuficiencia renal sin origen conocido. Hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad cerebro vascular precoz, hipoacusia y opacidades corneales.

Se recomienda que ante todo paciente en el cual sospeche el diagnóstico de EF se soliciten estudios confirmatorios.

4.2 Confirmación Diagnóstica

El diagnóstico clínico debe sospecharse en hombres y mujeres con cuadro clínico descrito previamente.

En hombres: El Gold Standard para el diagnóstico definitivo es la demostración de la deficiencia enzimática en leucocitos. Los hombres con la enfermedad clásica tienen menos de 1% de actividad enzimática, mientras que es mayor de 1% en aquellos con variantes atípicas. La actividad enzimática en plasma, determinada habitualmente en muestra obtenida en papel filtro, puede tener falsos negativos, por lo que es preferible la determinación en leucocitos.

En mujeres: La actividad enzimática dentro de rangos normales no descarta la condición, así como tampoco confirma el tener una actividad enzimática deficiente, lo que obliga a recomendar estudio molecular, que incluya la secuenciación en individuos sin mutación conocida y la búsqueda de mutaciones específicas, cuando se conoce la alteración familiar. Por tanto, se recomienda realizar estudio enzimático y luego molecular en algún hombre

sintomático de la familia antes de buscar la mutación en una mujer. En el caso de que no existan familiares hombres afectados conocidos, se debe proceder con el estudio genético.

El diagnóstico prenatal es posible, se realiza entre la 10 y 12 semana de gestación mediante una biopsia de las vellosidades coriales, o con el estudio de células obtenidas por amniocentesis entre la 15 y 18 semana de gestación (3).

5. TRATAMIENTO

El tratamiento de los síntomas de la Enfermedad de Fabry corresponde al cuidado de cada complicación, por lo que el tratamiento debe incluir un equipo profesional multidisciplinario.

5.1 Tratamiento Farmacológico

Existe desde el año 2001 tratamiento específico para la Enfermedad de Fabry. Se trata de terapia de remplazo enzimático, tratamiento que ha logrado el cambio de la evolución natural de la enfermedad. Se ha demostrado a través de varios estudios su eficacia y seguridad al momento de ser utilizada.

Actualmente está aprobado para la TRE la agalsidasa alfa y agalsidasa beta(2)(3) en las siguientes dosis y vía de administración:

Agalsidasa Alfa

- Dosis 0,2 mg/Kg de peso
- Vía Intravenosa
- Velocidad de administración 40 minutos
- Intervalo Cada 2 semanas

Agalsidasa Beta

- Dosis 1 mg /kg de peso
- Vía Intravenosa
- Velocidad de administración 15 mg/hora (inicial)
- Intervalo Cada 2 semanas

Se ha demostrado en estudios fase 3 que el tratamiento con TRE disminuye significativamente el depósito de globotriaosilceramida (Gb-3) en el plasma y en el miocardio, riñón y piel. La disminución del puntaje de dolor en la escala visual analógica (EVA) disminuye de manera más variable (4). Estudios posteriores sugieren que aquellos pacientes que comienzan la terapia de remplazo enzimático con proteinuria < 1g/24 horas mantendrían la función renal estabilizada por más tiempo. De igual manera, la TRE ha demostrado con un menor nivel de evidencia que enlentecería la progresión de la insuficiencia renal en aquellos pacientes con proteinuria significativa, mejoraría los síntomas pulmonares y digestivos y reduciría los eventos cardiovasculares (5-11).

Se recomienda la terapia coadyuvante según el escenario clínico que presente cada paciente, para que de esta manera se logre un tratamiento integral. Por ejemplo, terapias con estatinas y aspirina para la reducción el riesgo tromboembólico, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARA II) para el manejo de la proteinuria e hipertensión arterial, y una amplia gama de medicamentos antiepilépticos para el manejo del dolor neuropático son recomendados para el manejo de los pacientes con Enfermedad de Fabry.

6. SEGUIMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico definitivo de Enfermedad de Fabry, se recomienda que el paciente mantenga un control por un equipo profesional multidisciplinario, para ver la evolución clínica y la respuesta al tratamiento farmacológico (12)(13).

Exámenes al momento del diagnóstico: Se recomienda realizar a todo paciente con Enfermedad de Fabry un estudio general para pesquisar posibles complicaciones que incluya al menos electrocardiograma, ecocardiograma, examen oftalmológico, función renal y concentración de GL-3 en plasma u orina. Más exámenes de laboratorio, imágenes y controles por especialistas podrían ser necesarios según criterio clínico de cada equipo tratante.

Se recomienda que estos pacientes sean vistos por su médico tratante al menos cada 6 meses desde el diagnóstico definitivo.

7. METODOLOGÍA

Búsqueda de evidencia: Se consultaron las siguientes fuentes de información para identificar guías de práctica clínica:

- TRIPDATABASE
- CENETEC
- National Guidelines clearinghouse
- INAHTA
- ORPHANET

Términos de búsqueda: Lysosomal diseases, Fabry Syndrome, Drug Therapy, agalsidas

Periodo de búsqueda: Enero 2006 - marzo 2015

Idiomas: Inglés y español

Descripción: Se identificaron 1 guía de práctica clínica que sirvieron como base para elaborar este documento que daban respuesta al alcance establecido en esta orientación:

1. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Raymond Y. Wang, MD1, Olaf A. Bodamer, MD, PhD2, Michael S. Watson, MS, PhD3, and William R. Wilcox, MD, PhD4,5; on behalf of the ACMG Work Group. *Genetics IN Medicine · Volume 13, Number 5, May 2011*

Se seleccionaron los artículos referenciados en esta guía y artículos seleccionados por los expertos para elaborar las síntesis de evidencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento.

8. GRUPO DE ELABORACIÓN Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

8.1. Grupo Elaborador

Dr. Juan Francisco Cabello Andrade	Médico Cirujano Jefe del Laboratorio de Enfermedades Metabólicas. INTA, Universidad de Chile
Dr. Ignacio Pineda Viviani	Médico Cirujano Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Sra. Patricia Kraemer Gómez	Documentalista Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dra. Dolores Tohá Torm	Médico Cirujano Jefa del Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Srta. Eliozka Núñez Aguilar	Matrona Ingeniera Comercial Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud

8.1. Grupo Revisor

Dra. Elisa Llach Fernández	Médico Cirujano Departamento de Gestión de Procesos Asistenciales Integrados División de Gestión de Redes Asistenciales Ministerio de Salud
Mat. Pamela Burdiles Fraile	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud
Dr. Dino Sepúlveda Viveros	Departamento Secretaria AUGE y de Coordinación Evidencial y Metodológica División de Prevención y Control de Enfermedades Ministerio de Salud

8.1. Declaración de Conflictos de Interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries M, Gupta S, Moore DF, Sachdev V, Quirk JM, Murray GJ, et al. Pediatric Fabry disease. *Pediatrics*. 2005 Mar;115(3):e344-55.
2. Barba Romero MA, García de Lorenzo y Mateos A, Grupo Español de Estudio de FOS. [Fabry's disease in Spain. Study of 24 cases]. *Med Clínica*. 2004 Jun 12;123(2):57-60.
3. Orphanet. Prevalence of rare diseases : Bibliographic d
diseases [Internet]. Orphanet; 2008 [cited 2013 Sep 26]. Available from:
<http://www.webcitation.org/5cSJ7fPSb>
4. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A, et al. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy--a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. *Clin J Pain*. 2007 Aug;23(6):535-42.
5. De Schoenmakere G, Chauveau D, Grünfeld J-P. Enzyme replacement therapy in Anderson-Fabry's disease: beneficial clinical effect on vital organ function. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003 Jan;18(1):33-5.
6. Germain DP, Waldek S, Banikazemi M, Bushinsky DA, Charrow J, Desnick RJ, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2007 May;18(5):1547-57.
7. Bierer G, Balfe D, Wilcox WR, Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006 Aug;29(4):572-9.
8. Dehout F, Roland D, Treille de Granseigne S, Guillaume B, Van Maldergem L. Relief of gastrointestinal symptoms under enzyme replacement therapy [corrected] in patients with Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2004;27(4):499-505.

9. Waldek S. PR interval and the response to enzyme-replacement therapy for Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1186-7.
10. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective strain rate imaging study. *Circulation*. 2003 Sep 16;108(11):1299-301.
11. 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.
12. Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, Warnock DG, Wanner C, Hopkin RJ, et al. Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2006 Sep;8(9):539-48.
13. Desnick RJ. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval. *Expert Opin Biol Ther*. 2004 Jul;4(7):1167-76.