

ENFERMEDAD DE FABRY: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y ESTUDIO DE UTILIZACIÓN

AUTORES: Carrasco Calzada, Félix. 32705666B

De Miguel Madroñero, Isabel. 50775536T

Pascual Gómez-Moreno, Irene. 17453983L

TUTORA: Belén Rodríguez Marrodán

CONVOCATORIA: 30 junio 2015

ÍNDICE

1. Resumen
2. Introducción
3. Objetivos
4. Material y métodos
5. Resultados
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1. RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Fabry es una alteración genética que produce una disminución o ausencia de la actividad de la enzima alfa-galactosidasa A (α -galA), dando lugar a una acumulación del sustrato Gb3 en diferentes partes del organismo provocando graves patologías.

Objetivo: Se realiza una revisión bibliográfica destacando el tratamiento de la enfermedad, y de las historias clínicas de pacientes tratados de esta enfermedad en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

Material y métodos: Se utilizan artículos científicos en castellano e inglés, y variables de las historias clínicas de los pacientes, teniendo en cuenta la confidencialidad de datos.

Resultados: Esta enfermedad se manifiesta en mayor medida en el sistema nervioso, cardíaco y renal, dando lugar a patologías con una fatal evolución en ausencia de tratamiento. El tratamiento utilizado es la terapia de reemplazo enzimático, de la que existen dos preparaciones: agalsidasa alfa y agalsidasa beta. Actualmente están en proceso de desarrollo las chaperonas moleculares, biomarcadores y terapia génica.

Conclusiones: La terapia enzimática ha demostrado ser eficaz y segura, y, a pesar de no ser curativa, se ha comprobado una mejoría e incluso remisión de ciertos síntomas de la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Fabry (EF) 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 el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (HUPHM).

3. 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 HUPHM.

4. 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.

5. RESULTADOS

A. ORIGEN DE LA ENFERMEDAD Y EPIDEMIOLOGÍA

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)¹. Radica

principalmente en un defecto de almacenamiento lisosomal, resultado de un déficit de la enzima alfa-galactosidasa A (a-GalA). El fallo total o parcial de esta enzima, inhibe el metabolismo de glicoesfingolípidos, principalmente de la globotriaosilceramida (Gb3 o Gl3) a lactosilceramida². 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.

EPIDEMIOLOGÍA

El fenotipo clásico de Fabry ha tenido una incidencia estimada de 1:50000 hombres, sin embargo, la verdadera incidencia es bastante mayor a la estimada en estudios previos debido a la existencia de variantes del gen que han sido detectadas gracias a nuevos test de screening entre recién nacidos en los últimos años. Estos nos permiten señalar una incidencia mucho mayor, de incluso 1 entre cada 3000 varones¹.

Encontramos que las diferentes patologías presentan una incidencia variable en edad en función del sexo. Se asocia una aparición más temprana de afecciones nerviosas en varones en el 22% de los casos a partir de los 9 años, mientras que en mujeres suele darse desde los 13 pero hasta en un 30% de los mismos. En el caso de las patologías cardíacas, suelen ser más tempranas también en hombres, y además son mucho mayores los casos de angiopatías y fibrosis cardíaca. Como ya hemos citado anteriormente, la aparición de unos u otros síntomas, o el que estén ligados de esta forma al sexo, puede deberse a diferentes variantes del mismo gen Xq22³.

B. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La acumulación del sustrato Gb3 en diferentes órganos y tejidos, da lugar a alteraciones cutáneas, del aparato digestivo, la córnea, y en mayor medida en el sistema nervioso, corazón y riñones.

Según el grupo etario:

- Niños y adolescentes

- Dolor neuropático
- Anormalidades oftalmológicas (córnea verticillata y ortuosidades en vasos retinianos)
- Discapacidades auditivas
- Hipo/hiperhidrosis
- Hipersensibilidad al frío y al calor
- Trastornos gastrointestinales y dolor abdominal
- Letargia y fatiga ante actividad física
- Angioqueratomas: Pápulas rojo-violáceas que no desaparecen con presión
- Signos tempranos de afectación cardíaca o renal (microalbuminuria, proteinuria, alteraciones de ritmo cardíaco, etc.)

- Adultos jóvenes (18-30 años)

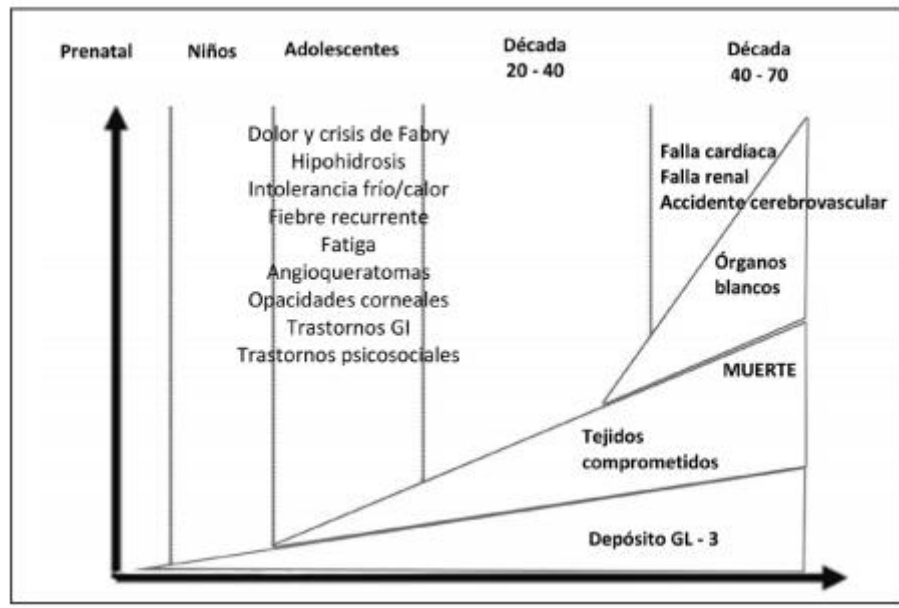
- Cualquiera de las anteriores
- Proteinuria y enfermedad renal progresiva
- Cardiomiopatía
- Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular
- Dismorfismo facial

- Adultos mayores (después de los 30 años)

- Empeoramiento de cualquiera de las anteriores
- Insuficiencia renal progresiva o terminal (diálisis o trasplante)
- Insuficiencia cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda, disnea, arritmia, angor)
- Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular⁴

C. EVOLUCIÓN

Todo paciente de reciente diagnóstico, tanto adulto como niño, debe ser estudiado de forma multidisciplinaria.



En la gráfica se aprecia la progresión natural de la enfermedad de Fabry. La enfermedad de Fabry clásica, aunque clínicamente heterogénea, suele ser de progresión lenta, en la que los signos y síntomas cambian a medida que el paciente crece. La expectativa de vida se reduce tanto en hombres como en mujeres, y las principales causas de muerte son insuficiencia renal, enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular.

Los depósitos de Gb3 no se acumulan de una forma directamente proporcional a la aparición de la sintomatología supuestamente asociada. Esto se debe al desarrollo de nuevos procesos desencadenados por el sustrato.

Teniendo en cuenta la lista de síntomas enumerados previamente, y conociendo el proceso por el que se produce dicha patología, vamos a diferenciar la evolución de la EF por especialidad, al igual que haremos con el diagnóstico.

Según especialidad:

1. Neurología

Las manifestaciones a nivel neurológico en la fase temprana comprenden desde dolor neuropático temprano e incapacitante, junto con síntomas disautonómicos a nivel gastrointestinal (vómitos o diarrea) y/o sistémicos (hiperhidrosis, hipertermia, intolerancia al frío, etc.); hasta accidente cerebrovascular tardío y grave por la persistencia de dicho dolor neuropático sumado a un déficit de la vasoreactividad cerebral (síncope, ortostatismo) y ataques cerebrovasculares isquémicos, que tienen lugar en la fase tardía.

El dolor neuropático que se presenta va a consistir en acroparestesias que el paciente describe como una sensación de ardor, quemazón, hormigueo a nivel de manos y pies, bilateral, de intensidad moderada. También pueden presentar dolor a nivel de las articulaciones, que puede retrasar un diagnóstico rápido ⁴.

2. Cardiología

En las primeras fases (antes de los 35 años) aparecen trastornos en la conducción con bradicardia, bloqueos, alteración del intervalo PR (corto) y HVI asintomática.

Finalmente la enfermedad se desarrolla dando lugar a cuadros anginosos con disnea, palpitaciones, mareos y síncope junto con edemas en miembros inferiores ¹.

3. Nefrología

La evolución clínica corresponde a la de una glomerulopatía proteinúrica, que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) requiriendo una sustitución de la función renal con diálisis o trasplante. Dicha insuficiencia se alcanza en edades que superan los 35-40 años; en rara ocasión aparece antes de los 20 años.

También puede presentar fallo renal sin proteinuria e hipertensión arterial que se agrava con la progresión de la IRC y aumenta los niveles de creatinina a valores superiores a 1,5 mg ³.

4. Dermatología

La presencia de los síntomas patognomónicos de la enfermedad que son los llamados angioqueratomas, tiene lugar durante la fase temprana (infancia o adolescencia), y se localizan principalmente en glúteos, muslos, región umbilical y genitales; van aumentando de tamaño conforme evoluciona la enfermedad.

Otras alteraciones presentes en la fase temprana son las teleangiectasias en mucosas, piel, rostro, etc ¹.

5. Otorrinolaringología

Conforme avanza la enfermedad, pueden presentar sordera súbita en frecuencias agudas. Los pacientes deben ser evaluados durante un año con audiometría y logaudiometría para ver la afección auditiva ⁴.

D. PATOLOGÍA

FISOPATOLOGÍA CARDÍACA

Las principales complicaciones cardiovasculares consisten en hipertrofia miocárdica del ventrículo izquierdo, estrechamiento de las válvulas, dilatación de la aorta ascendente y turbulencias en la conducción. En fases más avanzadas de la enfermedad también encontraremos signos de fibrosis, así como descoordinación entre las funciones sistólicas y diastólicas del ventrículo izquierdo¹.

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 hipertrófica 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 patológicos¹.

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 desregularización de la adhesión celular hacia las células vasoendoteliales. Esto puede verse relacionado con lesiones microvasculares en vasos coronarios, necrosis miocárdica y 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 auriculo-ventricular pueden provocar problemas en la conducción en los impulsos eléctricos.

- **ARRITMIAS.** Elevadas incidencias de ambas, tanto auriculares como ventriculares.
- **AFECCIONES DE LAS VÁLVULAS:** son más frecuentes las afecciones de la válvula mitral, y no suelen estar asociadas a un reflujo significativo.
- Baja incidencia de enfermedad coronaria, producida principalmente por un aumento de los requerimientos de oxígeno debido a las lesiones microvasculares (y no a trombosis coronaria, como es normal)¹.

Probablemente el corazón sea el único órgano afectado en pacientes con una mutación específica del gen, así como en mujeres con un déficit de α -galA. Biopsias tisulares y estudios necroscópicos de pacientes con formas atípicas de la enfermedad han demostrado la acumulación sustancial de Gb3 en células miocárdicas pero no en el resto del cuerpo¹.

FISIOPATOLOGÍA RENAL

A nivel renal, el problema de la acumulación de Gb3 va a surgir de una forma multifactorial. Por un lado va a acumularse de forma directa en el tejido glomerular, impidiendo de forma activa la filtración, pero al mismo tiempo el Gb3 va a producir la apoptosis de otras células tisulares al acumularse en sus lisosomas, lo cual va a liberar proteínas a sangre que aumentarán la proteinemia y presión oncótica, produciendo la rotura de las paredes de filtración y el fallo renal.

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. Al igual que en todas las patologías renales, la sobrecarga de proteínas puede causar un aumento de los niveles de mediadores de la inflamación y su acumulación a nivel glomerular. La reducción de tejido de filtración de las nefronas aumenta el riesgo de hiperfiltración, proteinuria y activación de la angiotensina II.

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 alternativas³.

E. DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo el diagnóstico de la EF debemos demostrar que existe un déficit o ausencia de la actividad de la enzima α -galA en leucocitos aislados de sangre periférica o cultivo de fibroblastos como principales muestras. Debemos tener en cuenta que si el paciente es una mujer, la actividad de dicha enzima puede ser normal o aparecer disminuida por otros factores ajenos a esta enfermedad, por lo que deberíamos recurrir a un estudio genético.

1. Diagnóstico prenatal

Confirmado en el recién nacido post-parto.

Utilizamos como muestras vellosidades coriónicas tomadas a partir de la undécima semana de gestación, o cultivo de células de líquido amniótico.

2. Diagnóstico molecular

La identificación de mutaciones patogénicas nos permite obtener información sobre la gravedad de la enfermedad en determinadas familias.

1. En varones se utiliza como diagnóstico complementario la identificación de la mutación patogénica de la secuencia codificante del gen GLA.
2. En mujeres, dicha prueba se utiliza para la confirmación del diagnóstico mediante la detección de la mutación patogénica de la secuencia completa del gen GLA, aunque a veces puede no ser concluyente debido a la existencia de mutaciones de Fabry que no están identificadas como patológicas.

3. Globotriaosilceramida (Gb3) y liso Gb3

La presencia de estos metabolitos puede demostrar la existencia de un daño tisular pero no constituye una prueba de confirmación.

Estos estudios son muy útiles en mujeres con alta probabilidad de poseer Fabry, y en mutaciones no descritas como patológicas, o en genes codificantes.

Las muestras se toman de biopsias de conjuntiva, piel o riñón, mediante técnicas de inmunohistoquímica o microscopía electrónica⁴.

DIAGNOSTICO MEDIANTE MANIFESTACIONES CLINICAS.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, suelen presentarse por primera vez en la niñez o adolescencia, pero su diagnóstico es difícil debido a que los signos y síntomas que presentan son muy similares a otras patologías.

Estudios complementarios según especialidad:

1. Neurología

- 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 intracraneales

- Otros: Ecco Doppler transcraneano, escala de dolor Brief Pain Inventory, escala de calidad de vida, biopsias de la piel (con cuantificación de terminales libres)⁴.

2. Cardiología

- 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, etc.
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 ventricular¹.

3. Nefrología

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 :
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 IF³.

4. Dermatología

- Detección de los angioqueratomas y determinación de su extensión por médico especialista
- Iconografía 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 ⁴.

Estas técnicas permiten evaluar la mejoría del depósito de glicosfingolípidos.

5. Otorrinolaringología

- Examen clínico, audiometría tonal, logaudiometría
- Opcionales: acufenometría, timpanometría ⁴

6. Pediatría

Se debe realizar un estudio multidisciplinar teniendo en cuenta las variaciones definidas para dicho grupo etario:

- 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 psicosocial, edad ósea ⁴.

F. TRATAMIENTO

- *TRATAMIENTO SINTOMÁTICO*

Según las manifestaciones clínicas de cada paciente, podrá ser necesario el uso coadyuvante de diversas medidas terapéuticas.

<u>TRATAMIENTO SÍNTOMÁTICO</u> ⁴	
DOLOR	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor crónico: carbamazepina, gabapentina, fenitoína, pregabalina - En crisis de dolor: AINES u opiáceos - Hipoacusia súbita: corticoides <p>Evitar factores que inducen a crisis de dolor (ejercicio físico, estrés emocional, cambios de temperatura ambiental).</p>

ANGIOQUERATOMA	Terapia con láser de Argón
ENFERMEDAD RENAL	-Dieta hipoproteica y/o hiposódica, balance hidrosalino con hiperhidratación y/o diuréticos -Antihipertensivos y/o antiproteinúricos (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
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	-Cardiopatía isquémica: β -bloqueantes, calcioantagonistas, nitratos -Insuficiencia cardíaca: IECA, ARA II, diuréticos, digoxina, β -bloqueantes -Trastornos del ritmo: antiarrítmicos, anticoagulantes, marcapasos, desfibrilador automático implantable
AFECCIÓN GASTROINTESTINAL	Dieta pobre en grasa, ingestas frecuentes y de poca cantidad, enzimas pancreáticas, procinéticos. En vértigo grave o incapacitante está indicada la betahistina. Antiespasmódicos, reguladores del tránsito, antidiarreicos.
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	IECA, ARA II, calcioantagonistas, diuréticos
DISLIPIDEMIAS	Estatinas
ENFERMEDAD CEREBRO-VASCULAR	Antiagregantes o anticoagulantes
SÍNDROME DEPRESIVO	Inhibidores de la recaptación de la serotonina

El tratamiento específico y de elección para los síntomas descritos siempre va a ser la terapia de reemplazo enzimático (TRE). Todas estas indicaciones son complementarias y suplementarias a la TRE.

- *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 específicos ⁶.

En el año 2001, se inició el tratamiento específico con la terapia de reemplazo enzimático con la reposición de α -galA humana. El objetivo es reemplazar el déficit de esta enzima 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.

Según la clasificación ATC, estos fármacos pertenecen al grupo anatómico A (Aparato digestivo y metabolismo) y al grupo específico A16AB (Otros productos para el aparato digestivo y metabolismo. Enzimas) ⁵.

	AGALSIDASA ALFA¹⁰	AGALSIDASA BETA¹¹
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
----------------------	--------------------------------	------------------------------------

Mecanismo de acción: la agalsidasa actúa sustituyendo a la α -gal, catalizando la hidrólisis de la Gb3 y dando lugar a ceramidadihexosa y galactosa⁵.

Tras la administración IV, la agalsidasa es captada selectivamente por los lisosomas de las células endoteliales y parenquimatosas, mediante la unión selectiva con receptores de manosa-6-fosfato y, posiblemente, otros como los de sialoglucoproteínas.

Aspectos moleculares: La agalsidasa es una hidrolasa lisosomal que tiene estructura glucopeptídica. La enzima madura consiste en un dímero formado por dos unidades idénticas (homodímero). Cada una de ellas está formada por una cadena peptídica de 398 aminoácidos de 50 kD. Las dos formas de agalsidasa comercializadas (alfa y beta) presentan una misma estructura peptídica, diferenciándose únicamente en los restos glucídicos incorporados a la cadena proteica. Esta diferencia no parece afectar significativamente a su perfil cualitativo, aunque sí a su dosificación⁵.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En el caso de la agalsidasa beta es potencialmente mortal (reacción anafiláctica). Se debe interrumpir inmediatamente la infusión e instaurar tratamiento con antihistamínicos y corticoides⁴.

Interacciones medicamentosas: el tratamiento no debe administrarse concomitantemente con cloroquina, amiodarona y gentamicina.

En pacientes estables que tienen buena tolerancia a la medicación y en condiciones socio-ambientales adecuadas, se considera la posibilidad de instaurar la terapia en el domicilio⁴.

Estudios *in vitro* sugieren que la agalsidasa alfa y la beta son indistinguibles en términos de efectividad clínica^{7, 8}.

Hasta la fecha, no hay consenso mundial sobre el momento de inicio de la TRE. Pero siendo la EF una enfermedad de depósito, de carácter progresivo y crónico, que puede generar daños irreversibles, se prefiere una instauración precoz del tratamiento. El

objetivo es prevenir la progresión, y cuando la enfermedad ya está manifiesta se intenta revertirla o estabilizarla⁴.

- *TERAPIAS EN FASE DE DESARROLLO*

- *CHAPERONAS MOLECULARES*

El descubrimiento de un segundo sitio de unión al ligando de la enzima alfa galactosidasa ha conducido a otro enfoque respecto a la unión farmacológica de chaperonas. Este segundo sitio de unión tiene especificidad de sustrato distinto al sitio activo.

Estas chaperonas son sustratos y productos que se unen al sitio activo de la conformación plegada de la glicoproteína y ayudan a estabilizarla. Actúan como inhibidores competitivos, y por tanto deben apartarse del sitio activo antes de que la enzima pueda hidrolizar el sustrato.

Su utilidad es estabilizar la estructura química de la alfa agalsidasa residual o prolongar la vida media de la enzima infundida.

Un enfoque alternativo podría ser la unión del sitio distal de la chaperona farmacológica al sitio activo de alfa galactosidasa que estabilizaría la molécula sin inhibir competitivamente la enzima.

Otra de las ventajas principales de esta terapia consiste en una mejor distribución de los agentes terapéuticos, ya que les permitirá atravesar la barrera hemato-encefálica (lo que supone una superioridad sobre la TRE).

Esta terapia se puede administrar oralmente, lo que supone a su vez una mejora en la calidad de vida del paciente frente a las infusiones.

A pesar de que estos estudios son prometedores, los ensayos clínicos son muy limitados por lo que aun no existen medicamentos disponibles^{3,9}.

- *BIOMARCADORES*

Juegan un papel importante como indicadores de diagnóstico y en el inicio de la terapia en los pacientes con enfermedad de Fabry.

Los biomarcadores más importantes son la proteína de urea y la albúmina.

Recientemente, el plasma, la liso Gb3 urinaria y la Cistatina C se han identificado como nuevos biomarcadores potenciales^{3,9}.

- **TERAPIA GÉNICA:**

Se han usado retrovirus como vehículos para transportar e insertar genes en células anormales o enfermas.

Hasta ahora sólo ha sido investigada en ratones. Estos ensayos han demostrado que en enfermedades de almacenamiento de glicoesfingolípidos, varios órganos periféricos modificados viralmente pueden servir con el mismo éxito como fuentes de enzimas.

La posibilidad de replicar estos ensayos en seres humanos, supondría un gran acercamiento a la posibilidad de prevenir fallos orgánicos desarrollados a posteriori¹.

• **REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS**

Como resultado a esta revisión, se han encontrado tres pacientes con enfermedad de Fabry tratados en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

	PACIENTE 1 (V, 48 AÑOS)	PACIENTE 2 (M, 57 AÑOS)	PACIENTE 3 (V, 24 AÑOS)
Tratamiento sintomático	Losartán Espironolactona Salmeterol+propionato de fluticasona Tiotropio bromuro Salbutamol sulfato Omeprazol AINES Fluticasona propionato 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
		Presenta relación de parentesco	Presenta relación de parentesco

Otras observaciones	NO	materno-filial con el paciente número 3.	materno- filial con la paciente número 2.
----------------------------	----	--	---

Los tres pacientes están siendo tratados actualmente con TRE (agalsidasa alfa 0,2mg/kg cada dos semanas). Acuden periódicamente a revisiones con especialistas de cardiología y/o nefrología.

6. CONCLUSIONES

La TRE ha cambiado la historia natural de la enfermedad. Con más de 10 años de uso, la eficacia y la seguridad de ambas formas de agalsidasa han sido comprobadas en estudios clínicos.

Se ha observado una reducción de la acumulación de glicoesfingolípidos 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. El nivel de respuesta de los pacientes es relativamente alto, por encima del 65%, tras un tratamiento de 20 semanas.

Sin embargo, en el seguimiento a cinco años, se ha visto que a largo plazo se enlentece 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. En este caso, simplemente 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 al estudio de utilización que hemos revisado, 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.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Anastasakis A, Sevdalis E, Papatheodorou E, Christodoulos S. Anderson-Fabry Disease: A cardiomyopathy that can be cured. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52: 316-326.
2. Germain 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.
3. Waldek S, Feriozzi S. Fabry nephropathy: a review- how can we optimize the management of Fabry nephropathy? *BMC Nephrology* 2014, 15:72.
4. Neumann P, Antongiovanni N, Fainboim A, Kisinovsky I et al. Guía para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2013; 73: 482-494.
5. Documento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España
6. Alfadhel M, Sirrs S. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: some answers but more questions. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011;7 69-82.
7. Alegria T, Vairo F, V.de Souza M, Krug BC, Schwartz IVD. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology*, 35, 4 (suppl), 947-954 (2012).
8. 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.
9. Politei J, Schenone AB, Antongiovanni N et al. 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.
10. Ficha técnica de Replagal®
11. Ficha técnica de Fabrazyme®