



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA"

***“CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE FABRY EN TRATAMIENTO CON
AGALSIDASA ALFA EN COMPARACIÓN
CON AGALSIDASA BETA”***

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. PAULINA CARREÑO PÉREZ.

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS FRANCISCO PINEDA GALINDO.

Ciudad de México, 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor titular del Curso de Medicina Interna UNAM

Jefe de Servicio de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

Dra. Paulina Carreño Pérez

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS

ÍNDICE:

Contenido:	Página
I. Resumen	4
II. Antecedentes	6
III. Material y métodos	11
IV. Resultados	13
V. Discusión	21
VI. Conclusiones	27
VII. Bibliografía	28
VIII. Anexos	32

RESUMEN:

Antecedentes: La enfermedad de Fabry es secundaria a la alteración del gen de la enzima alfa galactosidasa ácida, que resulta en su deficiencia o ausencia y acumulación de globotriasilceramida. El objetivo fue determinar si existen diferencias entre las características de ambos grupos. Resultando en una enfermedad crónico degenerativa con manifestaciones en distintos órganos. Se cuenta con dos enzimas para el tratamiento, agalsidasa alfa (Replagal®) y agalsidasa beta (Fabrazyme®), ambas han demostrado eficacia y seguridad.

Material y métodos: Estudio longitudinal, retrospectivo, comparativo de las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Fabry en Terapia de reemplazo enzimático, valorados en el periodo de 2011-2018 en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales. Se utilizó la valoración clínica realizada mediante el puntaje de severidad (MAINZ) pre tratamiento y luego de al menos 12 meses. El análisis estadístico se obtuvo mediante “T-Student” o “U-Mann Whitney”. **Resultados:** Fueron 47 pacientes, 31 con MAINZ completo y 17 con determinación de LYSO GL3, 27 hombres y 20 mujeres. Todos los pacientes mostraron una reducción del puntaje MAINZ (-3.5 ± 8.2), la categoría con más cambio fue el MAINZ neurológico (-1.7 ± 3.3), sin diferencia significativa entre AA y AB ($p = 0.42$), se observó una tendencia de mayor cambio con AB. **Conclusiones:** En la población estudiada las diferencias entre TRE con AA y AB no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, si se demostró una tendencia de mayor cambio de puntaje MAINZ con AB.

Palabras clave: Enfermedad de Fabry, terapia de reemplazo enzimático.

ABSTRACT:

Background: Fabry disease is secondary to the alteration of the acid alpha galactosidase enzyme gene, which results in its deficiency or absence and accumulation of globotriasilceramide. The objective was to determine if there are differences between the characteristics of both groups. Resulting in a chronic degenerative disease with manifestations in different organs. There are two enzymes for the treatment, agalsidase alfa (Replagal®) and agalsidase beta (Fabrazyme®), both have demonstrated efficacy and safety. **Material and methods:** A longitudinal, retrospective, comparative study of the clinical characteristics of patients with Fabry disease in enzyme replacement therapy, assessed in the 2011-2018 period at the National Reference Clinic for Lysosomal Diseases. Clinical assessment using the MAINZ severity score was used pretreatment and after at least 12 months. The analysis of the variables was obtained by "T-Student" or "U-Mann Whitney". **Results:** were evaluated 47 patients, 31 with complete MAINZ and 17 with determination of LYSO GL3, 27 men and 20 women. All the patients showed a reduction of the MAINZ score (-3.5 ± 8.2), the category with the most change was the neurological MAINZ (-1.7 ± 3.3), but without significant difference between AA and AB ($p = 0.42$), a tendency of greater change was observed with AB. **Conclusions:** In the studied population, the differences between TRE with AA and AB were not statistically significant, however, was demonstrated a tendency of greater change of MAINZ score with AB.

Key words: Fabry disease, enzyme replacement therapy.

ANTECEDENTES:

La enfermedad de Fabry (EF) es una enfermedad crónica y degenerativa, con herencia clásica ligada al cromosoma X. La afección en mujeres es variable debido a un fenómeno de lyonización mientras que los hombres presentan la forma clásica. La EF es secundaria a una alteración específica del gen de la alfa galactosidasa ácida (AGA), que da como resultado una deficiencia o ausencia de la enzima y de forma secundaria la acumulación de productos de glicoesfingolípidos, como globotriaosilesfingosina, galabiosilceramida y globotriasilceramida (GL3) principalmente. El depósito de los metabolitos no degradados se da principalmente en el lisosoma, otros organelos se ven afectados como el retículo endoplásmico, membrana celular y núcleo de las células endoteliales vasculares, de la piel, riñón, corazón y sistema nervioso (SN), resultando en el deterioro progresivo de dichos órganos, con manifestaciones múltiples, poco específicas y de grado variable.^{1,2}

La EF es considerada una enfermedad rara, su incidencia se reporta de 1/117 000 a 1/476 000 personas, sin embargo, hay estimaciones que van de 1/40 000 a 1/60 000, es decir, no está bien determinada, varía de acuerdo a distintas poblaciones y puede estar subestimada. Las manifestaciones pueden dividirse de acuerdo al órgano afectado, en grados muy variables, desde leves hasta falla del órgano, esto se resume en el anexo 1.^{3,4-9.}

La neuropatía periférica es la manifestación más común y de más temprana aparición, presente en cerca del 100% de los casos. La afección Cardiovascular se presenta en el 50%, siendo la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) la más frecuente en un 33 a 58%. La afección cardiovascular es considerada la principal causa de mortalidad en pacientes con EF, relacionada a muerte súbita en un 10 a 60%. Se ha descrito una variante cardíaca de la EF, limitada al corazón que difiere de la forma "clásica". Pueden presentarse otras alteraciones inespecíficas como fiebre, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dismorfia facial y retraso en el crecimiento, también síntomas psiquiátricos como trastornos de adaptación y

trastornos del ánimo. Las manifestaciones son variables entre hombres y mujeres. Mientras que en los hombres se presentan de forma “clásica”, las mujeres pueden presentarse asintomáticas o con afección a un solo órgano, forma denominada “no clásica”.^{4,6,8-12}

Leal y Pineda¹³ en un estudio en población mexicana, establecieron las características de 41 pacientes, 21 hombres y 20 mujeres, con rango de edad de 4 a 72 años. En los cuales, la edad de inicio de los síntomas fue de 14.54 años (4-50 años), el promedio de edad de diagnóstico fue de 26.7 años (4-54 años), el promedio de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue 11.7 años (0-36 años). En este grupo, la manifestación neurológica (acroparestesias en el 48.78%) fue la más frecuente.

La diversidad de los síntomas puede determinar el diagnóstico tardío, el cual inicialmente es erróneo en el 20 al 40 % de los casos.^{5,6}

El diagnóstico de esta patología se realiza mediante el análisis de la actividad enzimática de AGA en suero, en leucocitos, fibroblastos en hombres, o cultivos celulares y con el estudio molecular del gen de AGA, en el cual se han descrito más de 600 mutaciones. También puede determinarse GL3 urinaria. En la biopsia se observa la acumulación de GL3 en las células de los órganos más afectados y es necesaria para el diagnóstico definitivo.^{1,4,14}

En 2001 fueron aprobadas para el tratamiento dos enzimas: agalsidasa alfa (AA) (Replagal®) y agalsidasa beta (AB) (Fabrazyme®), nos referiremos a estas como terapia de remplazo enzimático (TRE), en estudios previos ambas enzimas han demostrado eficacia en el tratamiento de la EF, con efecto en la masa del Ventrículo izquierdo (VI), aunque el efecto en las alteraciones renales es variable.^{9,12}

La AA es una secuencia de aminoácidos idéntica a la forma nativa, producida por ingeniería genética usando cultivos de fibroblastos humanos de la piel, se une a la superficie de los receptores de manosa 6 fosfato, para su internalización celular y transporte al lisosoma, en donde cataliza la hidrólisis de GL3, reduciendo su

acumulación, el consumo de AA no es reversible. La dosis utilizada es de 0.2 mg/kg dos veces a la semana, su concentración máxima se logra al final de la infusión intravenosa y su eliminación es completa a las 24 horas.^{3,7}

Por inmunofijación se ha determinado la presencia de esta enzima en hígado, corazón, riñón, testículos, glándulas adrenales, bazo y médula ósea. A nivel renal se fija a nivel de las células tubulares pero no en los podocitos ni en glomérulo. En el corazón, se han observado en las células del endotelio, pero no en los miocitos. La administración de AA ha demostrado disminución del contenido de GL3 en Miocardio, plasma y sedimento urinario, comparada con placebo. Estudios previos han demostrado su seguridad y eficacia. Efectos adversos como pirexia, tos, diarrea, infección de vías respiratorias y vómito han sido descritos.^{2,3,7,14}

Mehta A. y colaboradores¹⁵, analizó la evolución a 5 años de 181 pacientes en TRE con AA, los que presentaron HVI basal, reportaron mejoría significativa en el índice de Masa ventricular, en aquellos sin HVI, el índice de masa ventricular se mantuvo sin cambios. La función renal se mantuvo estable o mejoró en más de la mitad de los casos.

Otra opción de tratamiento es la AB, producida por la expresión del gen de AGAL de células de ovario de Hámster chino, la dosis es de 1.0mg/kg dos veces a la semana, también con seguridad y eficacia probada. Al igual de AA ha demostrado reducción de GL3 renal, cardiaco y en el endotelio de capilares de la piel.^{2,10}

En el anexo 2 se resumen las características principales de los diferentes fármacos.^{7,16-19,20,21}

Nuevos estudios se han diseñado con la finalidad de probar el efecto de la TRE a largo plazo, Cabrera G. y colaboradores, en Argentina, reportaron un estudio prospectivo realizado entre 2001 y 2014, que mostró el seguimiento de 39 pacientes con TRE, donde se observaron pocas complicaciones renales, cardiovasculares y cerebrovasculares. Sin embargo los resultados sugieren principalmente que los beneficios se relacionaron al inicio temprano de la terapia. Otros autores coinciden con esta afirmación.¹⁰

En un estudio en Dinamarca, donde se evaluó la función cardíaca de 47 pacientes con y sin TRE, se reportó que no hubo diferencias en los cambios en el VI. Rombach y colaboradores, en un estudio prospectivo con 58 casos en tratamiento con ambas enzimas a distintas dosis, concluye que la TRE con AA como AB tiene limitada efectividad en el curso de la enfermedad renal, cardíaca y neurológica, pero en general el tratamiento prolongado retrasa la aparición de complicaciones, además la respuesta a la TRE fue mejor en las mujeres, que se mantuvieron estables en la masa ventricular, mientras que los hombres mostraron un incremento de la misma, corroborando el curso favorable que sigue esta enfermedad en las mujeres.^{11,12}

En un meta análisis de Cochrane en 2016, comparando AA contra placebo, no se encontraron diferencias significativas en la concentración de GL3 en plasma, tampoco hubo diferencias en relación a la función renal, sin embargo, hay diferencias en cuanto a la severidad del dolor a favor de AA, no reporta conclusiones en cuanto a función cardíaca ni eventos cardiovasculares. Comparando AB contra placebo, se encontró una diferencia significativa en las concentraciones de GL3, por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en la función renal, síntomas y complicaciones cardíacas, así como complicaciones cerebrovasculares. En este caso no se evaluó el dolor. Comparando AA contra AB no se encontraron diferencias significativas en los eventos cardíacos, sin embargo, no se reportan resultados en cuanto a niveles de GB3 plasmática, función renal, dolor ni complicaciones cardiovasculares. Todos estos resultados tienen amplia variabilidad en el nivel de evidencia de cada uno y por lo tanto no se pueden interpretar de forma absoluta.²²

Se han comparado los efectos de AA contra AB, en el 2007 Vedder y colaboradores², en un estudio prospectivo en donde se asignó de forma aleatoria tratamiento con AA o AB a 36 pacientes, con mismas dosis y en seguimiento a 12 meses, no mostró diferencias en el índice de masa cardíaca, en el filtrado glomerular, proteinuria ni disminución del dolor neuropático. Tampoco hubo diferencias en relación a falla al tratamiento, ni en relación a los efectos adversos.

Ripeu y colaboradores²³ en un estudio retrospectivo y observacional, multicéntrico (Argentina y Venezuela) publicado en marzo 2017, reporta las características de 33 pacientes que previamente habían recibido tratamiento con AB y que por desabasto mundial de este fármaco entre 2009 y 2012 cambiaron a AA, concluyendo que no hubo diferencias significativas en relación a la enfermedad renal ni a las características del VI.

Un meta análisis publicado en septiembre 2017 por Pisani y colaboradores, analizó 7 estudios de casos en que cambiaron de AB a AA por escasez mundial de la enzima, concluyendo que luego de este cambio de fármaco no hubo cambios significativos en la función renal evaluada en relación al filtrado glomerular, y la relación albúmina/creatinina. Sin embargo, reporta una reducción significativa en el índice de masa del VI, así como cambios en la fracción de eyección.²⁴

Existen controversias sobre el uso de dosis adecuadas de la TRE, Golán y colaboradores, reporta en 2015 un estudio prospectivo, en donde se comparan tres posologías diferentes, utilizando AA 0.2 mg/kg semanas alternas, 0.2 mg/kg semanalmente, 0.4mg/kg semanalmente, sin diferencias en la eficacia y la seguridad.²⁵

No existen estudios realizados en la población mexicana sobre las características clínicas que puedan influir en la respuesta al tratamiento con terapia de remplazo enzimático, o sobre cuales características deban ser tomadas en cuenta en la elección del tipo de TRE. Realizar una comparación entre la población con TRE con AA y AB puede ayudar a identificar las características que modifican el desempeño de la TRE en nuestra población. El objetivo del estudio fue determinar si existen diferencias entre las características clínicas de los pacientes con EF en tratamiento con AA en comparación con AB.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo. Se seleccionaron todos los pacientes valorados en la Clínica de Referencia Nacional de Enfermedades Lisosomales en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza” (CRNEL), en un periodo de 2011-2018, con diagnóstico de EF (confirmado por análisis de la actividad enzimática de AGA, estudio molecular de la mutación del gen de AGA y/o biopsia con acumulación de Gb3) y en TRE. Se realizó un muestreo universal. Al ser un estudio retrospectivo observacional, no se realizó aleatorización de la TRE, sin embargo, el tratamiento con AA o AB, fue dependiente de la existencia en el IMSS durante el periodo de su indicación y por lo tanto no fue sujeta a la decisión de los investigadores o a las características clínicas de cada paciente. El inicio de la TRE se basó en las recomendaciones de la Guía de práctica clínica (IMSS-165-09).²⁷

La valoración clínica se realizó mediante el puntaje MAINZ de severidad de la enfermedad. La medición de LYSO GL3 en plasma y GL3 en plasma y orina, se realizó mediante cromatografía / espectrometría de masas en tándem. La dosis utilizada fue de 0.2 mg/kg cada 2 semanas para AA y de 1.0 mg/kg cada 2 semanas para AB. La decisión del cambio de TRE se basó en la presencia de reacciones adversas y disponibilidad, como fue el caso en el año 2011, cuando se realizó cambio en la TRE en algunos casos por desabasto, mientras que en otros se administró una dosis al 50%.

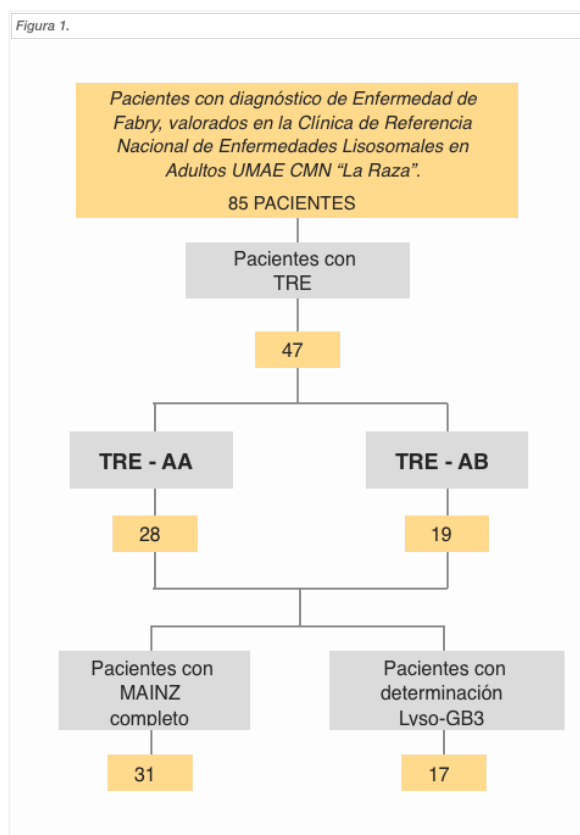
En el análisis se incluyeron los pacientes con valoración clínica con la escala de severidad MAINZ pre TRE y después de al menos 12 meses de tratamiento. Se excluyeron individuos menores de 16 años, de nuevo ingreso con indicación de TRE pero sin inicio de la misma, en TRE de los cuales no fue posible obtener MAINZ pre TRE o post TRE del expediente clínico y aquellos sin seguimiento en la Clínica de enfermedades lisosomales. La recolección de datos se realizó por medio del expediente clínico.

Se comparó la escala de severidad MAINZ y otras variables específicas (Creatinina, depuración de Creatinina en orina y depuración de proteínas en orina) pre TRE y post TRE. Como objetivo secundario se comparó el nivel de biomarcadores (LYSO GL3 en plasma y GL3 en plasma y orina).

El análisis de los datos se elaboró mediante el software estadístico Stata v.14.1. Se realizó un análisis descriptivo para las variables sociodemográficas y clínicas, posteriormente un análisis de distribución de variables continuas utilizando la razón "skewness/kurtosis" para verificar que la distribución puede ser asumida como normal, finalmente prueba "F-test" para variables normales. El análisis de las variables demográficas y clínicas, y el análisis de cambio en el puntaje MAINZ, se obtuvieron mediante "T-Student" o "U- Mann Whitney".

RESULTADOS:

Se evaluaron 85 pacientes en la CRNEL, de los cuales se incluyeron 47 con TRE. Treinta y ocho no cuentan con TRE por diversas causas (con indicación pero no ha sido iniciada o asintomáticos sin indicación de TRE) y se excluyeron 9 por ser menores de 16 años. Treintaun casos contaron con MAINZ completo pre y post TRE, y 17 con determinación de LYSO GL3 en plasma pre y post TRE (*Figura 1*).



La tabla 1 muestra las características demográficas y clínicas de los pacientes. La media de edad al inicio de los síntomas fue de 10 años ($IQR=5, 25$), la media de edad al diagnóstico 28.5 años ($sd=12.3$) y la media de edad al inicio del tratamiento 30.9 años ($sd=14.1$), sin diferencias significativas ($p=0.93$, $p=20$, $p=0.13$). El tiempo entre el diagnóstico e inicio del tratamiento y el tiempo acumulado de TRE fue similar en ambos grupos ($p=0.66$, $p=0.10$). Sin embargo,

se encontraron diferencias significativas en el sexo con una proporción mayor de hombres, predominante en el grupo de AB ($p= 0.04$).

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas del estudio.

Variable	Total (n = 47)	TRE-Alfa (n = 28)	TRE-Beta (n = 19)	Valor p^a
Sociodemográficas				
Edad en años, \bar{x} (sd)	35.3 (13.7)	37.3 (14.2)	32.2 (12.7)	0.23
Sexo				
Masculino	27 (58.7)	13 (46.4)	14 (77.8)	0.04
Femenino	20 (41.3)	15 (53.6)	4 (22.2)	
Edad al inicio de los síntomas, $p50$ (IQR)	10 (5, 25)	10 (7, 20)	10 (8, 20)	0.93
Edad al diagnóstico, \bar{x} (sd)	28.5 (12.3)	30.6 (12.9)	25.6 (11.1)	0.20
Edad al inicio del tratamiento, \bar{x} (sd)	30.9 (14.1)	33.4 (14.4)	27.0 (13.2)	0.13
Clínicas				
Tiempo entre dx y tratamiento, $p50$ (IQR)	2 (1, 8)	2.5 (1, 7)	2 (1.5, 4)	0.66
Tiempo acumulado de tratamiento, $p50$ (IQR)	47 (14, 106)	53 (27, 98)	29 (23, 46)	0.10

Obtenido con Student T-test o U-Mann Whitney

Se documentó el cambio en la TRE en 10 casos, de AB a AA por desabasto en 8 y por efecto adverso en 2. Un paciente retornó a AB por efecto adverso (Tabla 2). Se reportaron efectos adversos durante la transfusión del medicamento en 9 casos (Tabla 3), en estos se utilizó premedicación con paracetamol y difenhidramina o loratadina. La TRE fue intermitente en 13 casos, 6 por desabasto, 4 por pérdida de la afiliación, 1 por embarazo y 1 por efecto adverso (Tabla 4). Solo se documentó la presencia de Anticuerpos anti TRE en 1 caso (paciente no.22). Nueve pacientes fueron diagnosticados con enfermedad renal crónica pre TRE, 3 posterior al inicio de TRE, 4 requirieron hemodiálisis en el transcurso de la enfermedad, 8 cuentan con trasplante renal de los cuales solo 1 se trasplantó post TRE y 2 presentaron rechazo.

Tabla 2. Causas de Cambio de TRE

Paciente	Cambio	Motivo
14	B-A	Efectos adversos
18	B-A	Desabasto
24	B-A	Efectos adversas
25	B-A	Desabasto
28	B-A	Desabasto
29	B-A	Desabasto
30	B-A	Desabasto
31	B-A	Desabasto
39	B-A	Desabasto
	A-B	Efecto Adverso
48	B-A	Desabasto

Tabla 3. Pacientes con Efectos adversos

Paciente	TRE	Efectos adversos reportados
6	AA	Cefalea, nausea, equímosis.
19	AB	Sensación de calor.
20	AA	Tos, fiebre, dolor torácico.
27	AB	Tos, fiebre, nausea.
29	AA	Vértigo.
31	AB	Nausea, acroparestesias.
32	AA	Nausea, síncope
38	AA	Crisis convulsivas
48	AB	Temblor, dolor, acroparestesias
	AA	Temblor, fiebre

Tabla 4. Causas de TRE intermitente

Paciente	TRE	Motivo
2	B	Desabasto
7	A	Hospitalización
11	B	Pérdida de afiliación
12	B	Pérdida de afiliación
13	B	Pérdida de afiliación
14	B	Embarazo
23	A	Pérdida de afiliación
31	A	Desabasto
32	A	Efecto adverso
38	B	Pérdida de afiliación
39	A	Pérdida de afiliación
40	B	Desabasto

En todos los casos hubo una reducción del puntaje MAINZ, como se observa en la tabla 5, la categoría con mayor cambio fue el MAINZ neurológico con una media de cambio de -1.7 (*sd* = 3.3), pero sin diferencia significativa entre AA y AB (AA: -1.4 (3.5); AB: -2.3 (3.0); *p*=0.51). Llama la atención que el MAINZ cardiovascular mostró aumento respecto al inicial, de forma global con una media de cambio de 0 (*sd* = 0.1) y para cada tratamiento individual, pero sin diferencia estadísticamente significativa (AA: 0 (0.0); AB: 0 (0.4); *p*=0.37).

Tabla 5. Cambio en puntaje MAINZ global y por tratamiento

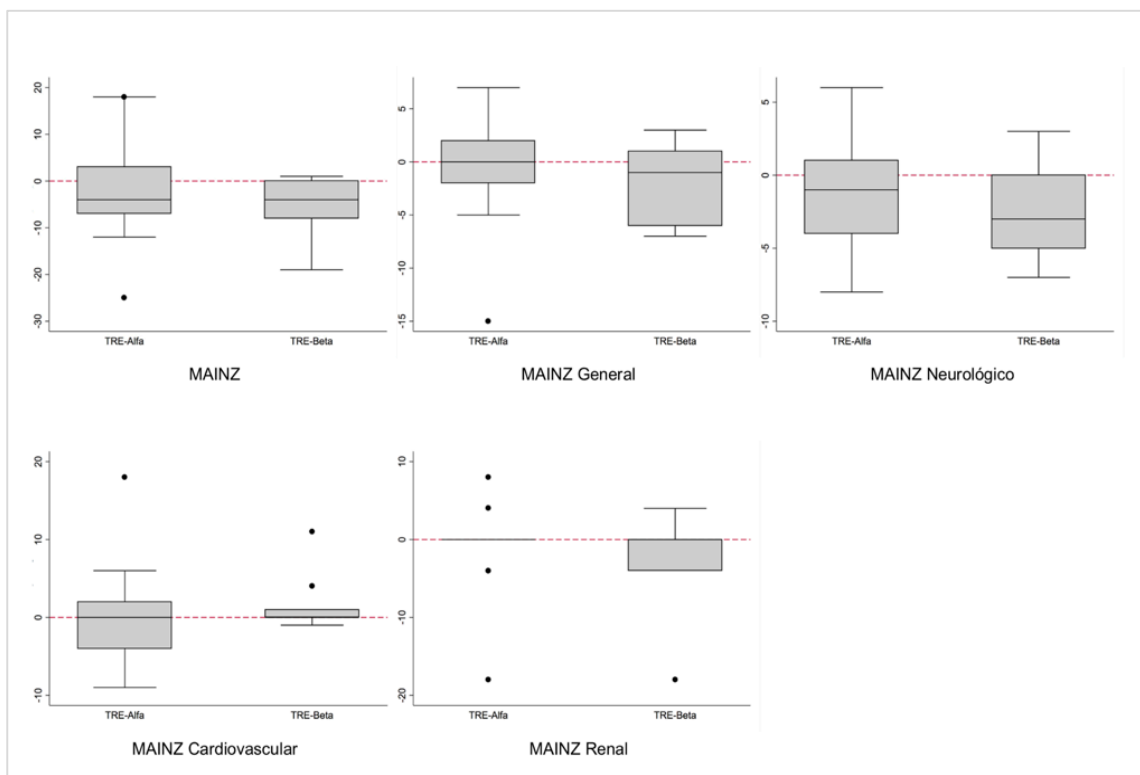
	Global	TRE-Alfa	TRE-Beta	Valor <i>p</i> ^a
	$\bar{x}/p50$	$\bar{x}/p50$	$\bar{x}/p50$	
	(<i>sd</i> /IQR)	(<i>sd</i> /IQR)	(<i>sd</i> /IQR)	
MAINZ	-3.5 (8.2)	-2.5 (9.0)	-5.1 (6.5)	0.42
MAINZ general	0 (-2, 2)	0 (-2, 2)	-1 (-6, 1)	0.30
MAINZ neurológico	-1.7 (3.3)	-1.4 (3.5)	-2.3 (3.0)	0.51
MAINZ cardiovascular	0 (0, 1)	0 (-4, 2)	0 (0, 1)	0.37
MAINZ renal	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (-4, 0)	0.31

Nota: Solo MAINZ y MAINZ neurológico pueden asumirse como distribución $\sim N$

^a Estimado con prueba T-Student o U-Mann Whitney como fuese apropiado

Con base a los resultados no podemos rechazar la hipótesis de no diferencia entre ambas terapias, a pesar de que los resultados para tratamientos individuales muestran direcciones similares, existen diferencias entre la magnitud del cambio que se hace evidente en la Figura 2.

Figura 2. Comparaciones entre TRE AA y TRE AB para los cambios en el puntaje MAINZ



Además se analizó el cambio en otras variables de interés como EVA, creatinina, depuración de creatinina y depuración de proteínas, sin tener diferencias estadísticamente significativas ($p=0.84$, $p=0.42$, $p=0.17$, $p=0.21$) como se muestra en la Tabla 6. En estas variables la distribución de los casos no se muestra favorable para AA o AB (Figura 3). En relación a los cambios de LYSO GB3 y GL3 en plasma y orina, el análisis de los datos se vio limitado por la gran cantidad de datos faltantes ya que en la mayoría de las observaciones no existe el dato pre-TRE o post-TRE, como se muestra en la Tabla 7. Finalmente en la Figura 4 se muestran los principales medicamentos usados como terapia adyuvante.

Tabla 6. Cambio para otras variables de importancia para la Enfermedad de Fabry.

	Global	TRE-Alfa	TRE-Beta	Valor p^a
	\bar{x} (sd)	\bar{x} (sd)	\bar{x} (sd)	
EVA	-3.5 (3.0)	-3.4 (2.8)	-3.6 (3.4)	0.84
Creatinina	-6.2 (4.5)	-5.6 (3.9)	-7.1 (5.3)	0.42
Depuración de creatinina	4.7 (26.9)	10.2 (27.6)	-5.2 (23.7)	0.17
Depuración de proteína	13.8 (6.7)	12.3 (7.1)	16.0 (5.8)	0.21

Figura 3. Comparaciones entre TRE AA y TRE AB para los cambios en EVA, creatinina, depuración de creatinina en orina de 24 horas y depuración de proteínas en orina de 24 horas.

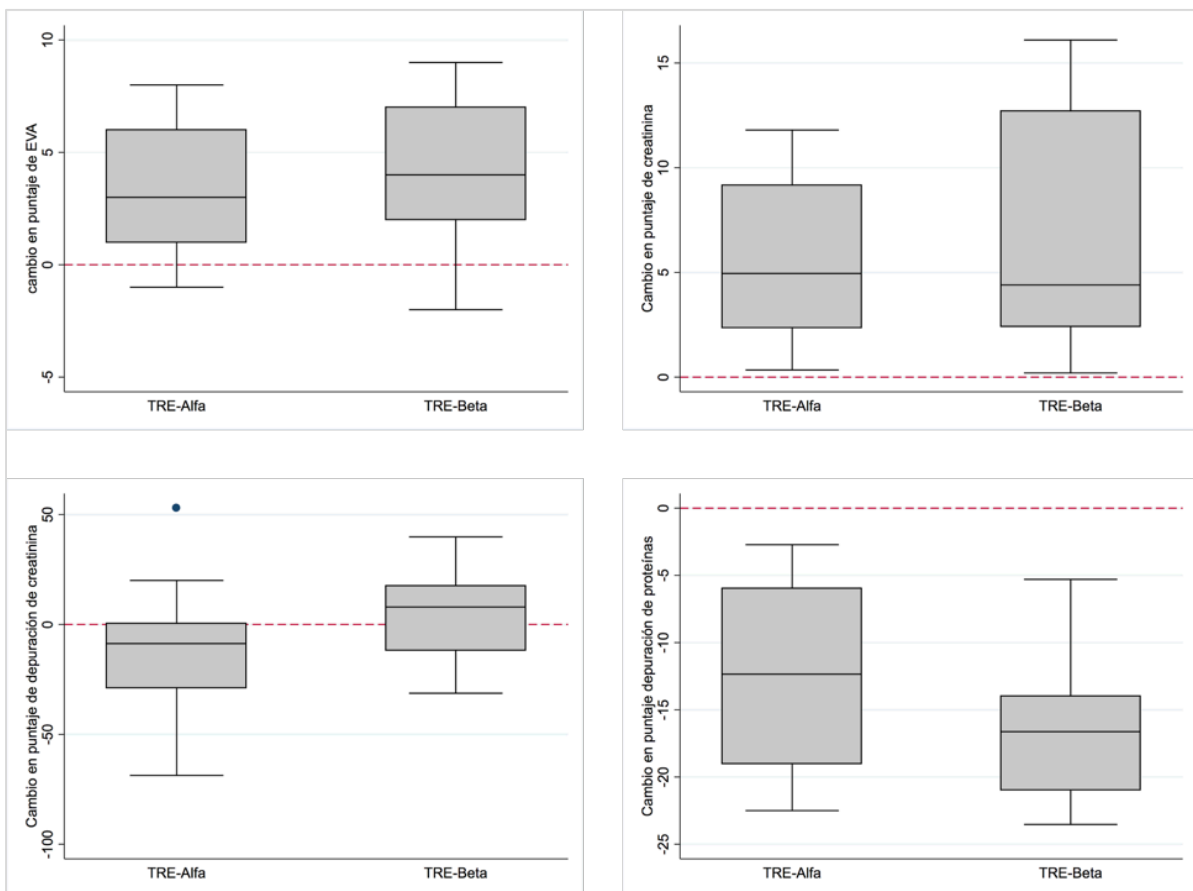


Tabla 7. Cambios para LYSO GL3, Gb3.

	Global	TRE-Alfa	TRE-Beta	Valor p ^a
	\bar{x} (sd)	\bar{x} (sd)	\bar{x} (sd)	
LYSO GL3 plasma	11.5 (19.9)	13 (20.3)	-3.6 (--)	NA
GL3 plasma	0.6 (1.8)	1.9 (--)	-0.7 (--)	NA
GL3 orina	-	-	-	NA

Nota: Diferencias entre medidas basales y finales para un paciente dado.

^a Estimado con prueba T-Student o U-Mann Whitney como fuese apropiado

^b El signo (--) representa que la SD no pudo ser estimada debido a $n = 1$

Figura 4. Terapia adyuvante utilizada.

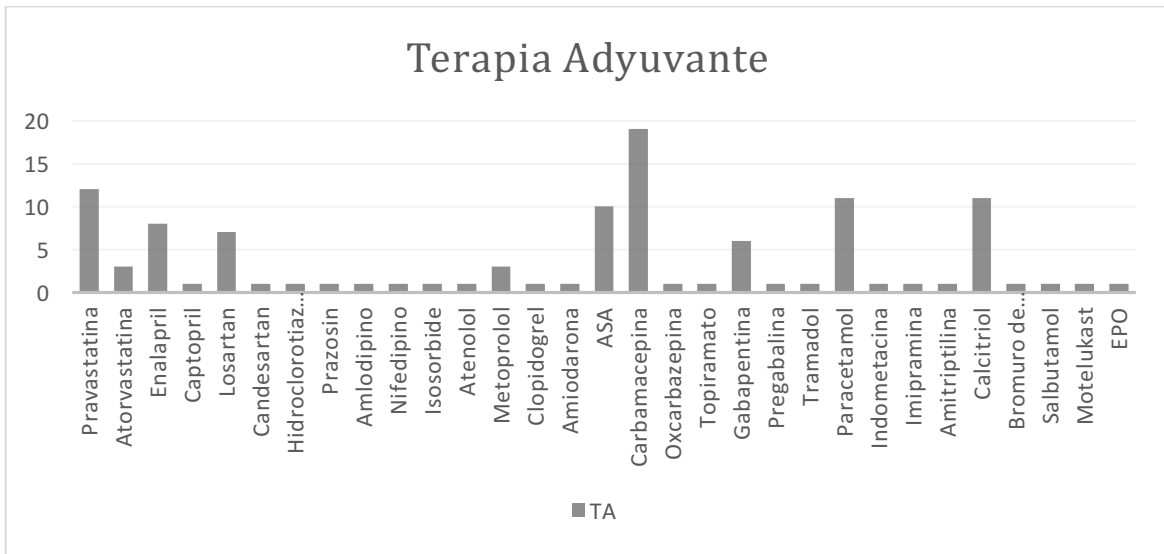


Tabla 8. Pacientes con determinación de LYSO GL3 en plasma.

PACIENTE	SEXO	EDAD	EDAD DE INICIO	EDAD DE DX	TEMPO DX-TRE (años)	EDAD DE INICIO DE TRE	TIPO DE TRE AA/AB	CAMBIO DE TRE	TRE INTERMITENTE	TIEMPO ACUMULADO (MESES)	LYSO -GL3 PRE-TRE	LYSO-GL3 POST-TRE	GL3 PLASMA PRE-TRE	GL3 PLASMA POST-TRE	GL3 ORINA PRE-TRE	GL3 ORINA POST-TRE	MUTACIÓN
3	F	63	20	54	7	61	AA	NO	NO	27	11.1	4.1					c.467 C>T p.A156V
4	F	16	8	12	2	14	AB	NO	NO	29	1.4	BQL	BQL	2			c.1156C>T p.Q386X
6	F	16	9	13	0	14	AA	NO	NO	27	5.4	BQL	4	2.1			c.1226 C>A p.PRO409His
7	M	37	8	28	0	35	AA	NO	SI	34	94	43.3					c.1226 C>A p.PRO409His
10	M	58	48	54	1	55	AB	NO	NO	29	BQL	BQL					c.1088G>A p.Arg363His
11	F	23	8	17	1	18	AB	NO	SI	46	1.8	BQL					c.260 del A p.E87FS
13	F	29	8	18	7	25	AB	NO	SI	24	BQL	BQL					c. 260 del A p.E87FS
21	M	41	NE	22	9	31	AB	NO	NO	119	BQL	2.7					c.279G>C p.L243F
22	F	16	13	12	2	14	AB	NO	NO	23	BQL	BQL	2.8	2.2	34	7	c.279G>C p.L243F
26	M	16	9	14	2	16	AA	NO	NO	13	87.6	40.2					c. 260 del A glu87Glyff*34
32	F	51	5	45	0	45	AA	NO	SI	NE	6.2	4.3					c.1212_1214 p.r404del
38	F	48	9	42	0	42	AA	NO	SI	69	2.4	4.5					c.826 A>G p.Ser276GLY
39	F	41	10	32	1	33	AA	SI	SI	98	1.6	2.7					c.826 A>G p.Ser276GLY
40	M	46	4	36	1	37	AB	NO	SI	103	BQL	11.5					49 del CGCTT
42	F	17	6	12	2	14	AA	NO	NO	39	3.3	2.1	BQL	14	BQL	42	c.1156C>T p.Q386X
43	F	48	25	43	4	47	AA	NO	NO	47	2.1	3.6					c.1156C>T p.Gln386*
45	M	30	12	27	0	27	AB	NO	NO	23	25.3	BQL					c.805G>C p.Val269 Leu

BQL: Por debajo el límite (Below Quality Level). LYSO GL3 (<5ng/dl); GL3 (<7mcg/ml); GL3 urinaria (<81mcg/mmol/cr).NE: no estimado.

DISCUSIÓN:

Existen dos opciones de TRE para la EF: AA (Replagal®) y AB (Fabrazyme®), ambas han demostrado efectividad en el tratamiento de la EF, sin embargo, su impacto en las alteraciones neurológicas, cardíacas o renales, ha sido variable para ambos fármacos. Se caracterizó la población con EF en TRE, haciendo una comparación entre AA y AB. De acuerdo a los resultados de este estudio, no se puede rechazar la hipótesis nula de no diferencia entre AA y AB de acuerdo al puntaje MAINZ global, general, neurológico, cardiovascular y renal, ya que sus medias de cambio no son estadísticamente significativas, sin embargo, la distribución de los pacientes en la Figura 2, muestra una tendencia de mayor cambio del puntaje MAINZ con AB.

El mayor impacto de la TRE se observó en el MAINZ neurológico de forma global, siendo mayor en TRE con AB, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, esto se correlaciona con una importante disminución en el dolor valorado con la escala EVA, en ambos grupos (sin diferencias significativas entre ellos), sin embargo otras variables del MAINZ neurológico no fueron valoradas por separado (Tinnitus, vértigo, fiebre por crisis de dolor, cerebrovascular, depresión, fatiga y reducción de la actividad física). Al igual a lo descrito por Vedder AC y colaboradores, no hubo diferencias significativas en el MAINZ cardíaco y ni en la valoración del dolor entre ambos grupos. A pesar de haber cursado con tiempo de TRE muy variable, no hubo diferencias significativas entre AA y AB por lo que el tiempo de TRE no parece influir en la variable MAINZ en este estudio.²

Aunque la muestra puede ser suficiente para detectar diferencias entre los tratamientos, existe un gran número de datos faltantes en diversas variables, que permitirían la realización de un estudio más amplio. No fue el objetivo del estudio demostrar superioridad de un fármaco, sin embargo, es posible que incrementando el número de la muestra se hagan significativas las diferencias entre AA y AB.

La diferencia que hubo entre la proporción de hombres y mujeres es importante ya que se trata de una enfermedad ligada al cromosoma X. La enfermedad en mujeres puede cursar con menos manifestaciones clínicas, mientras que los hombres cursan con la forma “clásica”, además en las mujeres la enfermedad renal y cardiovascular puede permanecer más estable. En la población estudiada se presentaron diferencias significativas en el sexo, con mayor proporción de hombres en el grupo AB, no obstante el comportamiento que se observa en la tabla 1 favorece a este grupo. Es posible que los hombres con la forma “clásica” muestren mayor cambio en el puntaje MAINZ, dando pie a una futura línea de investigación que proporcione información que apoye esta hipótesis ²⁸

Se reportaron efectos adversos en 9 casos (19%) durante la administración del fármaco a pesar de premedicación, Los más reportados fueron náusea y fiebre, seguidos de tos y temblor, los primeros son compatibles con lo descrito en la bibliografía. A pesar de reportarse síncope y crisis convulsivas como efectos adversos durante la administración del fármaco, no existe una relación clara entre la TRE y estos eventos que también pueden ser atribuibles a la velocidad de infusión. En esta muestra no fue posible establecer diferencias entre los efectos adversos con AA y AB. ²⁷

Los niveles de GL3 pueden reducirse o normalizarse con la TRE, sin embargo, no es clara su relación con las características clínicas. En un meta análisis de Cochrane en el 2016, hubo una diferencia significativa en los niveles de GL3 con AB, sin embargo, no se reportaron estudios comparando AA con AB. Actualmente se plantea que el objetivo de la TRE sea disminuir los niveles de GL3 a la normalidad en 6 meses. La falla en esta reducción puede justificar la valoración del paciente para la formación de anticuerpos anti TRE. Los niveles plasmáticos de LYSO GL3 también pueden utilizarse para monitorizar la respuesta a TRE, los niveles de GL3 en orina pueden ser útiles. Como objetivo secundario se observó el comportamiento de LYSO GL3 en la población estudiada, sin embargo en el seguimiento, solo 17 casos cuentan con determinaciones pre y post TRE de dicho

biomarcador, por lo tanto no fue posible determinar diferencias entre AA y AB. La tabla 8 es comparativa de las características de estos pacientes, 7 cumplieron con el objetivo de disminuir LYSO GL3 a la normalidad o mantenerla negativa, de los cuales 6 recibieron AB, solo 2 pasaron de negativo a positivo, estos también recibieron AB, sin embargo, llama la atención que son aquellos con más tiempo con TRE (119 y 103 meses), es posible que este resultado no esté relacionado a la TRE sino a otras variables como edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico y tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la TRE, entre otras. Se requiere de otro estudio con una muestra mayor, así como de la determinación sistemática de biomarcadores en el seguimiento para determinar las características que pueden influir en los objetivos de la TRE.^{29, 30,}

Un mayor análisis se requiere para determinar si el tipo de mutación está relacionado con la presentación clínica de esta enfermedad, a pesar de que actualmente se ha determinado un gran número de mutaciones, relacionadas a la gravedad de la enfermedad, las manifestaciones clínicas pueden llegar a ser muy variadas incluso en familias con la misma mutación, por lo tanto no es posible interpretar las mutaciones encontradas en la población estudiada.³¹

Se han identificado anticuerpos contra TRE que neutralizan el efecto de la misma, sin embargo el impacto clínico de estos se ha estudiado poco, Mauhin y colaboradores identificó la presencia de anticuerpos en el 40% (18 casos) de los hombres expuestos a TRE, independientemente del tiempo de exposición, mientras que en las mujeres se encontraron solo en el 8% (2 casos), concluyendo que los anticuerpos se desarrollan principalmente en hombres con el fenotipo clásico y se asocian con títulos altos de LYSO GL3. En la población estudiada solo una paciente se reportó con anticuerpos IgG para AB después de 23 meses de tratamiento (títulos = 200). En la Tabla 10 se observa el comportamiento de LYSO GL3 y la mutación en esta paciente (no. 22). Se sugiere la realización de determinación de anticuerpos de todos los pacientes en TRE.³²

Una variable importante que debe considerarse, es que en todos los pacientes de esta población contaron con tratamiento adyuvante (TA) o sintomático. Todos los casos con proteinúria contaron con tratamiento para la misma (Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y Antagonistas de los receptores de angiotensina II). Todos los sujetos contaron con tratamiento para el dolor neuropático, por lo que la mejoría puede estar determinada por el uso de TA.

La TA debe sumarse a la TRE, su indicación depende de la afección a órganos y sistemas, con el objetivo de disminuir los síntomas y prevenir complicaciones (cerebrovasculares, cardiovasculares y renales, principalmente), además, debe establecerse un cambio en los estilos de vida, sobre todo para evitar los desencadenantes de las crisis de dolor. Las recomendaciones específicas para tratamiento adyuvante se establecieron recientemente en la revisión realizada por Ortiz A. y colaboradores.³² La TA debe considerar la presencia de afección renal, especialmente en el tratamiento del dolor en donde algunos fármacos podrían estar contraindicados.

Con esta información es difícil establecer una relación entre la mejoría de cada variable y el inicio temprano del tratamiento, sin embargo actualmente la recomendación aceptada es que la TRE es más efectiva si se inicia antes del desarrollo de daño a órgano. En el consenso de expertos europeos sobre los objetivos terapéuticos de la enfermedad de Fabry, publicado en junio del 2018, se establecen objetivos buscados con la TRE y TA en los principales manifestaciones de la EF, cardiovasculares, renales y neurológicas, haciendo énfasis en prevenir el deterioro de la clase funcional cardíaca, la enfermedad renal crónica y el evento vascular cerebral isquémico, entre otras, que deben de tomarse en cuenta para unificar la toma de decisiones en el manejo de estos pacientes.²⁹

Un factor limitante de importancia para este estudio es que no abarca a toda la población nacional registrada con esta patología, solo la registrada por la CRNEL, considerando así que, a pesar de ser una muestra universal de la CRNEL, no es

posible generalizar estos resultados al resto de la población, lo cual genera la necesidad de realizar mas estudios enfocados en este tema y extender el número de la muestra estudiada. Otra limitación fue la TRE intermitente por razones ajenas a indicación médica, principalmente por pérdida de la afiliación a la seguridad social, lo que puede influir en la evolución o incumplimiento de las metas de la TRE. En un estudio realizado por Smid y colaboradores, se compararon las características de los pacientes, durante un periodo de escasez de TRE AB, ellos demostraron diferencias en los niveles de LYSO GL3, aunque estas no se correlacionaron con las características clínicas de forma significativa.

33

Finalmente, no se realizó un análisis del grupo con enfermedad renal crónica (ERC), terapia de remplazo renal (TRR) o trasplante renal (TR), por lo tanto, se desconoce el impacto de la TRE en estos casos. En el estudio realizado por Mignani R. y colaboradores en 2008³⁴, en Enfermedad renal terminal y EF, demostraron la efectividad y eficacia de la TRE en los casos con TR, con preservación de la función renal, la mortalidad fue mayor en el grupo no trasplantado debido al desarrollo gradual de complicaciones cardiovasculares y neurológicas, la prevalencia de EF en pacientes con terapia de remplazo renal se estimó en 0.057%. Mientras que los individuos con EF pueden diagnosticarse hasta que requieren TRR en un 33 % en hombres y 37% en mujeres. Los sujetos que reciben terapia de remplazo renal presentan mayor número de complicaciones cardiovasculares y neurológicas, por este motivo se requieren de más estudios en esta población en especial, para determinar como la TRE influye en las complicaciones en el paciente con ERC en TRR o TR.³⁵

Es importante notar que no todos los sujetos contaron con valoración clínica de MAINZ previa a TRE y en su seguimiento, así mismo no se realizó determinación de LYSO GL3 en todos los casos, por lo tanto, se sugiere que se calcule el MAINZ de forma sistématica en todos los individuos valorados por primera vez en la clínica de enfermedades lisosomales, así como en cada valoración subsecuente,

con el fin de unificar los datos disponibles para la valoración de la TRE. Además, se sugiere la realización periódica del biomarcador LYSO GL3, una recomendación razonable sería la determinación de biomarcadores cada 6 - 12 meses.²⁹

Se identifican áreas de oportunidad como la relación entre las manifestaciones clínicas y el genotipo, la evolución de biomarcadores a lo largo de la TRE, la relación de biomarcadores con las manifestaciones clínicas, y temas específicos de interés como la evolución de la cardiopatía hipertrófica a lo largo de la TRE y la evolución de los casos con ERC, hemodiálisis y TR en TRE.

Se observan limitaciones en la realización del estudio por lo que es necesario uniformizar la valoración clínica, bioquímica y con estudios de imagen de los pacientes con EF en la CRNEL y realizar un seguimiento periódico, para contar con información completa sobre su comportamiento clínico y la relación con la TRE.

CONCLUSIÓN:

En el estudio realizado, las diferencias entre TRE con AA y AB no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, se documentó una tendencia de mayor cambio de puntaje MAINZ con AB, es posible que incrementando la muestra en estudios futuros estas diferencias sean mas evidentes. El beneficio de comparar las características de los pacientes con AA y AB radica en identificar posibles variables que afecten el desempeño de la TRE y que permitan la toma de decisiones para el inicio de la misma y la elección del el tipo de tratamiento o cambio.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Auray-Blais C, Lavoie P, Boutin M et al. High - Risk screening for Fabry Disease: Analysis by Tandem Mass Spectrometry of Globotriaosylceramide (Gb3) in Urine Collected on Filter Paper. *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2017;6(93):17.26.1-17.26.12.
2. Vedder A C, Linthorst G E, Houge G, 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;2(7): 598.
3. Keating G. M. et al. Agalsidase Alfa, A Review of its Use in the Management of fabry Disease. *Biodrugs.* 2012;26(5): 335-54.
4. Yuasa T, Takenaka T, Higuchi K, et al. Fabry disease. *J Echocardiogr.* Dec. 2017;15(4):151-157.
5. García A. GETER. Consenso para el estudio y tratamiento de la enfermedad de Fabry. *Med clin.* 2011;137:178-83.
6. Putko BN, Wen K, Thompson RB, et al. Anderson-Fabry cardiomyopathy: prevalence, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Heart Fail rev.* 2015;20(2): 179-91.
7. Hughes DA, Elliott PM, Shah 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;94(2):153-58.
8. Franques J, Sahuc P, Dussol B, et al. Peripheral nerve involvement in Fabry disease: Which investigations? A case series and review of the literature. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(10):650-657.
9. Kim JH, Lee BH, Cho JH, et al. Long-term enzyme replacement therapy for Fabry disease: efficacy and unmet in cardiac and renal outcomes. *J Hum Genet.* 2016;61(11):923-929.

10. Cabrera G, Politei J, Antongiovani N, et al. Effectiveness of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Long term experience in Argentina. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;11:65-68.
11. Madsen CV, Bundgaard H, Rasmussen Ak,l et al. Echocardiographic and clinical findings in patients with Fabry disease during long-term enzyme replacement therapy: a nationwide Danish cohort study. *Scand Cardiovasc J.* 2017;51(4),2017-216.
12. Rombach AM, Smid BE, Linthorst GE, et al. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(3):341-52.
13. Leal G, Pineda F. Características clínicas de pacientes con enfermedad de fabry vaorados en la clínica de referencia nacional de enfermedades por depósito lisosomal adultos de la UMAE-Especialidades CMN La Raza (Tesis para obtener el grado de medicina interna) UNAM. 2017.
14. Goker-Alpan O, Longo N, McDonald M, et al. An open-label clinical trial of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in children with Fabry disease who are naive to enzyme replacement therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:1771-1781.
15. Mehta A, Beck M, Elliot P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsudase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009;374(9706):1986-96.
16. Schiffmann R, Ries M, Timmons M, et al. Long.term therapy with agalsidase alfa for Fabry disease: safety and effects on renal funtion in a home infusion setting. *Nefrhol Dial Transplant.* 2006;21(2):345-54.
17. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement Therapy in Fabry Disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2743-9.
18. Tsuboi K, Yamamoto H, Somura F, Goto H. Successful Management of Enzime Replacement Therapy in Rltd Fabry disease Patiens with Severe Adverse

Events by Switching from Agalsidase Beta (Fabrazyme) to Agalsidase Alfa (Replagal). *JIMD Rep.* 2015;15:105-11.

19. Tsubo K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta (Fabrazyme) to agalsidase alfa (Replagal). *Genet Med.* 2012;14(9):779-786.

20. Veeder AC, Linthort GE, Houge G, 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;2(7):e598.

21. Alegra T, Vairo F, de Souza MV, et al. Enzyme replacement therapy for Fabry disease: A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Biol.* 2012;35(4): 947-954.

22. El Dib R, Gomaa H, Carvalho RP, et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD006663.

23. Rupeu D, Amartino H, Cedrolla M, et al. Switch from agalsidase beta to agalsidase alfa in the enzyme replacement therapy of patients with fabry disease in Latin America. *Medicina (B Aires).* 2017;77(3): 173-179.

24. Pisani A, Bruzzese D, Sabbatini M, et al. Switch to agalsidase alfa after shortage of agalsidase beta in Fabry disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Genet Med.* 2016;19(3):275-282.

25. Golan L, Goker-Alpan O, Holidia M, 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.

26. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, 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;65(4): 299-337.

27. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento multidisciplinario en enfermedad de Fabry en el segundo y tercer nivel de atención. Ciudad de México, Instituto Mexicano del Seguro Social. 16/03/2017. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/165GER.pdf>.
28. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, et al. Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;25(8):47.
29. Wanner C, Arad M, Baron R, et al. European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab.* 2018;124(3):189-203.
30. 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; 22(4):843-849.
31. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab.* 2018;123(4):416-427.
32. Mauhin W, Lidove O, Amelin D, et al. Deep characterization of the anti-drug antibodies developed in Fabry disease patients, a prospective analysis from the French multicenter cohort FFABRY. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):127.
33. Smid BE, Rombach SM, Alerts JM, et al. Consequences of a global enzyme shortage of agalsidase beta in adult Dutch Fabry patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:69.
34. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(5):1628-35.
35. 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.

Anexo 1. Manifestaciones de la enfermedad de Fabry agrupadas por sitio de afección.

PIEL	RIÑÓN	CORAZÓN	APARATO DIGESTIVO	SISTEMA NERVIOSO	SISTEMA MUSCULO ESQUELÉTICO	OJO	OÍDO
Angio queratomas cutáneos y mucosos	Proteinuria micro albuminuria	Disnea Insuficiencia cardiaca.	Malabsorción intestinal	Acroparestesias: cuadro agudo "crisis de Fabry" o crónico.	Artromialgias	Córnea verticilata.	Hipoacusia neurosensorial
Linfedema	Hematuria	Cardiopatía hipertrófica: hipertrofia del ventrículo izquierdo.	Dolor abdominal	Disfunción de fibras finas: - Hipoestesia al frío o al calor - Percepción alterada de las vibraciones. - Dishidrosis. - Hipohidrosis. - Anhidrosis	Artropatía de interfalángicas	Catarata subcapsular	Acufenos
Hiperemia e hipertermia cutánea	Hipostenuria	Disfunción diastólica que progresa a falla cardiaca	Estreñimiento	Lesiones de la sustancia blanca	Entesopatías	Tortuosidad vascular retiniana.	Vértigo
Fenómeno de Raynaud	Insuficiencia renal crónica	Variabilidad de la frecuencia cardiaca	Diarrea Crónica	Deterioro cognitivo		Tortuosidad vascular conjuntival.	
	Cilindruria Cilindros granulosos	Cardiopatía isquémica / infarto agudo al miocardio	Saciedad temprana	Accidente cerebro vascular isquémico			
		Arritmias		Cefalea			
		Alteraciones valvulares.		Disfunción eréctil			
				Las fibras largas generalmente no se ven afectadas			

Anexo 2. Comparación de las características principales de AA y AB.

	AA (Replagal®)	AB (Fabrazyme®)
Obtención	Células humanas.	Células de ovario de Hámster chino.
Dosis	0.2 mg/kg.	1.0 mg/kg
Vía de administración	Intravenosa.	Intravenosa.
Velocidad de administración	Diluida en 100 ml para infusión en 40 minutos.	Infusión intravenosa en 40 a 60 minutos. O en infusión 0.25 mg/min.
Intervalo	Cada 2 semanas.	Cada 2 semanas
Estructura bioquímica *idéntica secuencia de aminoácidos.	Internalización al lisosoma mediada por manosa-6-fosfato.	Difiere del mecanismo de internalización al lisosoma.